

POLYMYOSITIS -
DERMATOMYOSITIS
KORRELATION KLINISCHER
UND MYOPATHOLOGISCHER
BEFUNDE ANHAND VON
38 PATIENTEN

Klaus Sattler

*Diss
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554815_0080

Aus dem Friedrich-Baur-Institut
Leitender Arzt: Prof. Dr. D. Pongratz
bei der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

POLYMYOSITIS - DERMATOMYOSITIS

KORRELATION KLINISCHER UND MYOPATHOLOGISCHER
BEFUNDE ANHAND VON 38 PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Sattler
aus
Dillingen an der Donau

Jahr

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Pongratz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. März 1985

Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung
- II. Literaturübersicht
 - 1. Definition
 - 2. Pathogenetische Aspekte
 - 3. Klinik
 - 4. Therapie
 - 5. Verlauf
 - 6. Diagnostik
 - 7. Muskelbiopsische Befunde
- III. Material und Methodik
- IV. Problemstellung
- V. Ergebnisse
 - 1. Klinik
 - 2. Morphologie
 - 3. Korrelation Klinik - Morphologie
 - 4. Diagnostische Relevanz der Muskelbiopsie
- VI. Diskussion
 - 1. Klinische Aspekte
 - 2. Morphologische Aspekte
 - 3. Korrelation Klinik - Morphologie
 - 4. Stellenwert der Muskelbiopsie bei Diagnose
und Differentialdiagnose der Polymyositis
- VII. Zusammenfassung
- VIII. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

Schon seit ca. 100 Jahren liefern Muskelbiopsien einen Beitrag zur Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen. Über Jahrzehnte hinweg bestand jedoch die Meinung, daß das Muskelparenchym nur eine sehr begrenzte Skala von Strukturanomalien aufweise und daß histologische Untersuchungen bei den vielen offenen Fragen auf dem Gebiet der Muskelerkrankungen nicht wesentlich weiterhelfen können, weil eben vieles ähnlich aussehe. Als Anfang der 60er Jahre enzymhistochemische Methoden durch die Möglichkeit der Differenzierung der Fasertypen weitere Informationen versprachen, erhielt das Gebiet wieder neue Impulse. Sie gestatten es, aus dem relativ eintönigen histologischen Parenchymbild ein Schachbrettmuster zweier Hauptfasertypen herauszuarbeiten. Dabei findet sich ein reziprokes Verhalten zwischen oxydativen und zytoplasmatischen Enzymen. Daraus resultiert in Serienschnitten ein spiegelbildliches Aktivitätsmuster zwischen der sogenannten Typ I- und Typ II-Faser. Es besteht darin, daß die langsam arbeitende Typ I-Faser im Gegensatz zur schnell sich kontrahierenden Typ II-Faser eine vergleichsweise höhere Aktivität an oxydativen und geringere an glykolytischen Enzymen oder an myofibrillärer ATP-ase aufweist (40).

Seit Ende der 60er Jahre werden in zunehmendem Maße Meßmethoden zur metrischen Quantifizierung herangezogen. Dabei ergeben sich für die einzelnen Verfahren methodisch bedingte Schwierigkeiten.

1. Die Durchmesserbestimmung der Einzelfaser mit dem Okularmikrometer nimmt in ihrer Validität umso stärker ab, je weiter sich die normalerweise schon polygonal konfigurierte Muskelfaser in pathologischen Fällen von der Kreisform entfernt.

2. Die Planimetrie ermöglicht unter der Voraussetzung exakt orthograde Querschnitte genauere Messungen, ist jedoch durch den erheblichen Zeitaufwand in ihrer Anwendbarkeit begrenzt.
3. Das Verfahren der automatischen Bildanalyse auf der Basis der Fernsehtechnik läßt sich nicht anwenden, wenn die Reaktionsintensität der Einzelfasern uneinheitlich ist. Typ I-Fasern können dann als Typ II-Fasern vermessen werden und umgekehrt (39).

Das in vorliegender Arbeit benützte halbautomatische manuelle Bildanalyzesystem erfordert eine vom Untersucher kontrollierte, vereinfachte manuelle Bilderfassung und bietet den Vorteil einer schnellen und umfassenden Datenverarbeitung und -speicherung.

Unter den Erkrankungen der Muskulatur kommt erworbenen Myopathien insofern eine besondere Bedeutung zu, als sich mehrheitlich gezielte therapeutische Möglichkeiten ergeben. Demgemäß ist ihre Erfassung nach

- dem klinischen Befund
- dem Ergebnis nicht invasiver technischer Maßnahmen (Labor, neurophysiologische Untersuchungen), sowie
- der Muskelbiopsie besonders bedeutungsvoll, wenn gleich - insbesondere in chronischen Stadien - leider nicht immer zweifelsfrei möglich.

Die vorliegende Arbeit soll anhand von 38 eigenen Fällen nicht nur die wesentlichen klinischen Aspekte der Poly- bzw. Dermatomyositis herausarbeiten, sondern auch die Treffsicherheit der Enzymdiagnostik, des Elektromyogramms und insbesondere der Myopathologie analysieren. Morphologisch werden neben der konventionellen Lichtmikroskopie histochemische und histometrische Resultate herangezogen, deren Bedeutung für eine Verbesserung der myopathologischen Diagnose überprüft wird.

II. Literaturübersicht

1. Definition

Die Polymyositis ist eine sporadisch auftretende primär entzündliche Erkrankung der Skelettmuskulatur, die wahrscheinlich auf pathologischen Immunprozessen beruht. Klinische Leitsymptome sind symmetrische, öfters proximal als distal lokalisierte Paresen, seltener Myalgien. Begleit- bzw. Vorerkrankungen aus dem Formenkreis der sog. Kollagenosen kommen vor.

Die klinische Phänomenologie sowie verschiedene Labor- und bioptisch-histologische Befunde ermöglichen in der Regel eine exakte Abgrenzung gegenüber anderen Muskelkrankheiten. Die Dermatomyositis ist durch zusätzliche charakteristische Hautveränderungen klar gekennzeichnet (27).

2. Pathogenetische Aspekte

Ätiologie und Pathogenese der Poly- und Dermatomyositis sind noch nicht endgültig geklärt. Zahlreiche Befunde und Untersuchungsergebnisse sprechen jedoch für eine Immunpathogenese und lassen eine zelluläre Autoimmunreaktion annehmen.

Der elektronenmikroskopische Nachweis filamentärer Einschlüsse bei der sog. inclusion body myositis, die per se nicht spezifisch, jedoch diagnostisch bezeichnend sind, hat die Hypothese einer viralen Genese der Poly- und Dermatomyositis erneut in die Diskussion gebracht (28).

Der Beweis der Virusätiologie konnte jedoch bisher noch nicht erbracht werden. Vielmehr ist man heute der Ansicht, daß eine Virusinfektion, manifest oder latent, einer der Faktoren sein könnte, die den Autoimmunmechanismus auslösen, der dann letztendlich für die Zerstörung von Skelettmuskelzellen durch sensibilisierte T-Lymphozyten verantwortlich ist (53).

3. Klinik

Poly- bzw. Dermatomyositis ist eine Krankheit, die keine geographischen Grenzen kennt und alle Lebensalter betrifft, jedoch sind etwa 2/3 der Kranken über 30 Jahre alt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, die Relation Mann zu Frau beträgt 1 : 1,4 (15).

Kardinalsymptome bei Polymyositis sind Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Muskelatrophien. Die Muskelschwäche ist zunächst hauptsächlich symmetrisch - wobei das Prinzip der Symmetrie von der Polymyositis nicht so streng eingehalten wird wie von den degenerativen Myopathien - im Becken- oder Schultergürtel und in den proximalen Muskelgruppen der Extremitäten lokalisiert, ein Übergreifen der Schwäche auf die distalen Extremitätenabschnitte ist bei Polymyositis jedoch im Gegensatz zu dystrophischen Prozessen nichts Ungewöhnliches. Die Patienten haben in der Regel Schwierigkeiten beim Aufstehen aus sitzender Position, beim Treppensteigen und beim Hochheben der Arme. Typischerweise findet sich bei der Polymyositis die Schwäche in allen Muskeln des betroffenen Extremitätenabschnitts, während bei der Muskeldystrophie mit proximaler Manifestation die wahlweise Parese einzelner Muskeln keine Seltenheit darstellt. Muskelhypertrophien, wie etwa die Gnomenwaden bei der progressiven Muskeldystrophie vom Typ Duchenne kommen bei der Polymyositis praktisch nicht vor. Der myositische Prozeß kann neben der Extremitätenmuskulatur auch die Stammmuskulatur und in etwa 60 % die Nackenmuskeln und die Pharynxmuskulatur erfassen, wobei letzteres dann eine Dysphagie und gelegentlich eine Dysarthrie bedingt. Auch die Atemmuskulatur kann gelegentlich betroffen sein, besonders in terminalen Stadien. Bei Krankheitsbeginn besteht oft ein krasser Gegensatz zwischen ausge-

prägten Muskelparesen und klinisch normalem Muskelrelief, während fortgeschrittenere Stadien der Polymyositis zu mehr als 50 % mehr oder weniger ausgeprägte Muskelatrophien vorweisen. Bei ca. 60 % der Fälle findet man dumpfe muskelkaterähnliche Myalgien, die selten den Muskelparesen vorangehen können. Etwa 2/3 der Kranken zeigen neben dem myositischen Prozeß diagnostisch richtungsweisende Hautveränderungen. Sie bilden die Gruppe der Dermatomyositiden. Diese Hautveränderungen bestehen vor allem in symmetrischen flächenhaften heliotropfarbenen Erythemen im Gesicht, insbesondere im Bereich der Wangen und Lider, oder im buntscheckigen Bild mit dem Nebeneinander von De- und Hyperpigmentierung, Atrophie oder Teleangiektasien im vorderen Halsdreieck. Daneben finden sich teils flüchtige Erytheme mit Betonung an den Streckseiten der Extremitäten. Außerdem finden sich Veränderungen an den Streckseiten der Fingergelenke bzw. im Nagelfalz (42). An sonstigen Begleitsymptomen der Polymyositis sind Gelenkschmerzen (27 %) und das Raynaud-Syndrom (28 %) erwähnenswert.

Prozentuale Häufigkeit klinischer Symptome
bei 152 Fällen von Polymyositis
(nach Pearson und Currie)

Symptome	%
1. Muskelsymptome	
Muskelschwäche	
Proximale Muskeln	
untere Extremität	98
obere Extremität	78
Distale Muskeln	33
Nackenbeuger	66
Dysphagie	54
Gesichtsmuskulatur	11
Äußere Augenmuskeln	2
Muskelatrophien	52
Muskelschmerzen	58
Muskelkontrakturen	32
2. Hautsymptome	
"Typische" Dermatomyositis	42
"Atypische" Dermatomyositis	20
3. Sonstige Begleitsymptome	
Raynaud-Syndrom	28
Arthralgien	27
Intestinale Symptome	8
Pulmonale Symptome	2

Ein Teil der Fälle von Polymyositis zeigt neben dem myositischen Prozeß Zeichen eines entzündlichen Gefäßprozesses, eines Lupus erythematodes oder einer progressiven Sklerodermie. Die Angaben über die Häufigkeit von Karzinomen im Zusammenhang mit Polymyositis als sogenanntes paraneoplastisches Syndrom sind bisher in der Literatur sehr unterschiedlich. Sie variieren zwischen 8 - 25 % und mehr. Von großem therapeutischem Gewicht dabei ist, daß die klinische Manifestation der Polymyositis der des Tumors vorausgehen kann, was in bestimmten Fällen - besonders bei Dermatomyositis und Manifestation nach dem 40. Lebensjahr - Anlaß zu einer gründlichen Tumorsuche geben sollte. Eine Studie von Barbara E. Barnes (3) zeigt, daß Dermatomyositispatienten mit Malignom in der Regel älter als der allgemeine Durchschnitt bei Dermatomyositis, jedoch jünger als der allgemeine Durchschnitt bei Karzinomen allein sind. Weibliche Patienten sind häufiger betroffen. Tumoren der Ovarien und des Magens werden häufiger beobachtet als in der Normalbevölkerung, während kolorektale Tumoren unterrepräsentiert sind. Vor allem beim männlichen Geschlecht steht das kleinzellige Bronchialkarzinom mit über der Hälfte aller Fälle deutlich im Vordergrund.

Eine einheitliche, allgemein akzeptierte Klassifizierung der Poly- und Dermatomyositiden gibt es bis heute noch nicht. DeVere und Bradley (15) teilen die Poly- bzw. Dermatomyositiden in 4 Gruppen ein.

Gruppe 1: Reine Polymyositis

Gruppe 2: Polymyositis mit dominierender Muskelschwäche - Zeichen einer Kollagenerkrankung vorhanden, oder Dermatomyositis mit starker Muskelschwäche und geringer Hautbeteiligung.

Gruppe 3: Polymyositis bei schwerer Kollagenerkrankung oder Dermatomyositis mit ausgeprägten Hauterscheinungen, aber weniger starker Muskelschwäche.

Gruppe 4: Poly- oder Dermatomyositis mit Malignom

während andere Autoren (27, 42) lediglich 3 verschiedene Gruppen unterscheiden:

Gruppe 1: Reine "Idiopathische" Poly- bzw. Dermatomyositis

Gruppe 2: Poly- und Dermatomyositiden mit anderen Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen

Gruppe 3: Poly- und Dermatomyositiden bei malignen Tumoren.

Klinisch brauchbar ist es, wenn man zusätzlich einfach nach dem Verlauf in akute und primär chronische Formen unterteilt und hinzufügt, daß ca. 2/3 aller akuten Krankheitsbilder später in eine sekundär chronische Erkrankung übergehen (42).

4. Therapie

Die Therapie der Wahl bei Poly- und Dermatomyositis besteht aus der Verabreichung von Kortikosteroiden mit hohen Anfangsdosen von 60 - 100 mg Prednison/d je nach Schwere und Aktivität des Krankheitsbildes. Mit dem Behandlungserfolg, den man anhand einer Zunahme der Muskelkraft, einer CK-Wert-Senkung und einer Verbesserung des EMG-Befundes beurteilen kann, wird die Prednisondosis in kleinen Schritten von 5 - 10 mg über zwei bis drei Monate hinweg auf eine Erhaltungsdosis von 5 - 15 mg/d oder 15 - 30 mg/2d reduziert, die dann mindestens über zwei Jahre fortgeführt werden muß. Dann soll diese Dosis versuchsweise über drei Monate sehr langsam abgebaut werden.

Bei einem Rezidiv muß erneut energisch therapiert werden. Die Indikation zum zusätzlichen Einsatz von Azathioprin oder Cyclophosphamid ergibt sich bei einem Nichtansprechen auf eine Prednisonbehandlung über zwei bis drei Monate, bei einem besonders schweren raschen klinischen Verlauf mit bulbärer Symptomatik oder bei einem Bedarf an Prednison Dosen, der erheblich über der Cushing-Schwellen-Dosis liegt. Auch diese Behandlung, die mit 50 - 150 mg Azathioprin /d oder 100 - 300 mg Cyclophosphamid /d unter Beibehaltung einer kleinen Prednison Dosis von 10 - 20 mg/d durchgeführt wird, muß über ein bis zwei Jahre fortgeführt werden, bevor ein Auslaßversuch unternommen werden kann.

Ist ein systemischer Lupus erythematoses, eine progressive Sklerodermie oder eine andere Erkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen nachweisbar, so gelten natürlich die für diese Erkrankungen anerkannten Therapierichtlinien zusätzlich. In Fällen, denen Malignome zugrunde liegen, bringt eine Kortikosteroidbehandlung meist keinen deutlichen therapeutischen Erfolg, während eine Entfernung des Tumors, sofern möglich, in der Regel eine Remission des myositischen Prozesses nach sich zieht. Generell ist festzustellen, daß akute Krankheitsbilder besser therapeutisch anzugehen sind als chronische Zustände. Aber auch hier ist ein Behandlungsversuch nach Sicherung der Diagnose in jedem Fall am Platze. Die Indikation zur Dauertherapie muß im Einzelfall vom individuellen Ansprechen abhängig gemacht werden. Nur wenn der Effekt der Behandlung neben einer obligaten Senkung der CK-Werte und einer ebenfalls regelhaften Besserung des EMG-Befundes auch klinisch ablesbar wird, ergibt sich die Indikation zu einer entsprechenden Dauertherapie. Ohne klinische Besserung sollte man sich immer wieder den Spontanverlauf ansehen und nur behandeln, wenn das Krankheitsbild progredient ist (43).

5. Verlauf

Was den Verlauf der Polymyositis anbetrifft, so kann man akut und rasch progrediente Verläufe sowie chronisch-progrediente Verläufe über viele Monate bis wenige Jahre beobachten. Letztere sind weit- aus häufiger. Nach einem spontanen oder durch Thera- pie erzielten Krankheitsstillstand treten in rund einem Viertel aller Fälle erneute Exazerbationen auf, hauptsächlich im ersten und zweiten Krankheitsjahr und für gewöhnlich im Zusammenhang mit Reduktion oder Ausschleichen der Steroidtherapie. Manifestationen im ersten Lebensjahrzehnt haben eine deutlich besse- re Prognose, als solche im späten Erwachsenenalter. Etwa 90 % aller Todesfälle betrifft die Patientengrup- pe mit einem Manifestationsalter von 40 Jahre auf- wärts. Todesfälle im Kindes- und Jugendalter sind eine Seltenheit. Die Gesamtmortalität beträgt zwischen 25 und 30 %, wobei erwartungsgemäß die Gruppe mit paraneoplastischem Syndrom mit 66 % die höchste Rate aufweist. Zwei Drittel aller Patienten mit zusätz- licher rheumatoider Arthritis sterben innerhalb von vier Jahren, was einer wesentlich schlechteren Prog- nose als bei rheumatoider Arthritis allein entspricht. Analysiert man die Todesursachen, so stellt sich heraus, daß lediglich in 14 % aller Todesfälle die Ursache in direkter Beziehung zur Polymyositis selbst steht, z.B. hochgradige Schwächung der Atemmuskulatur mit nachfolgender Pneumonie. In 10 % der Fälle gibt es Hinweise auf eine Mitbeteiligung der Polymyositis, jedoch andere Faktoren spielen eine entscheidendere Rolle. In 18 % liegt ein Malignom, in 10 % eine Kolla- gen-Krankheit zugrunde. 4 % gehen zu Lasten der Kor- tikoidtherapie, während 44 % offensichtlich in keinem direkten Zusammenhang mit der Polymyositis stehen. Von diesen 44 % sterben etwa 2/3 an Herzinfarkt, was einer um das 16-fach höheren Mortalitätsrate an Herz-

infarkt im Vergleich zur Normalbevölkerung entspricht. DeVere und Bradley (15) leiten daraus eine Prädisposition der Polymyositis zu Herzinfarkt ab. Die Mortalität der Dermatomyositis liegt mit 38 % höher als die Gesamtmortalität aller Polymyositisfälle. Etwa 2/3 dieser Fälle liegt ein Malignom zugrunde, das in 29 % aller Fälle von klassischer Dermatomyositis - die allgemeine Karzinominzidenz bei Polymyositis beträgt lediglich 7,7 % - gefunden wird. Dieser Prozentsatz steigt auf 40 % im Alter von über 40 und auf 66 % bei Männern über 40 Jahre. Die Mehrzahl (70 - 75 %) aller Polymyositisfälle kommt nach einem spätestens vier- bis achtjährigen Verlauf, mitunter auch ohne Behandlung, zum Stillstand. Etwa 2/3 aller Überlebenden sind nach drei- oder mehrjährigem Krankheitsverlauf nicht oder nur leicht behindert, das restliche Drittel zeigt jedoch eine deutliche funktionelle Behinderung und in der Hälfte dieser Fälle finden sich noch Zeichen eines aktiven myositischen Prozesses. Prognostisch ungünstige Faktoren, was den Grad der Behinderung betrifft, sind begleitende Kollagenosen, hier vor allem die rheumatoide Arthritis, die progressive Sklerodermie und der systemische Lupus erythematoses, sowie unzureichend oder verspätet eingesetzte Therapie. Im Vergleich zu den begleitenden Kollagenkrankheiten scheint unzureichende Therapie die Mortalitätsrate weniger negativ zu beeinflussen (56).

6. Diagnostik

Zur Diagnosestellung einer Polymyositis tragen neben dem klinischen Bild folgende Zusatzuntersuchungen bei:

1. Labormethoden, hierbei vor allem die Bestimmung der Serum-CK
2. Elektromyographie
3. Muskelbiopsie

- ad 1) Die Serumwerte der Kreatinphosphokinase (CK) und anderer Enzyme der Skelettmuskulatur wie etwa LDH und Aldolase sind in ca. 75 % der Fälle erhöht (27). Dabei hat die CK-Aktivität im Serum bestimmt die höchste Aussagekraft. Eine Erhöhung dieses Enzyms deutet, wenn feststeht, daß es nicht aus einem anderen Organ - hier wäre in erster Linie an den Herzmuskel zu denken - stammt, auf einen floriden Muskelzelluntergang hin. In ca. 50 % aller Fälle von Polymyositis ist die BKS erhöht. α - und γ -Globulinerhöhungen können vorkommen, sind jedoch nicht obligat.
- ad 2) In etwa 90 % der Fälle von Polymyositis sind mit der Nadelelektromyographie pathologische Befunde zu registrieren. Nach DeVere und Bradley (15) zeigen 45 % der Fälle charakteristische Befunde der Polymyositis in Form von pathologischer Spontanaktivität und myopathischen Veränderungen. 44 % zeigen myopathische Veränderungen ohne pathologische Spontanaktivität, was mit einer Polymyositis durchaus vereinbar ist, während 11 % der Fälle ein normales EMG aufweisen.
- ad 3) Das morphologische Korrelat einer Polymyositis ist das myositisches Gewebssyndrom. Sein Kardinalsymptom ist das entzündliche Infiltrat, das vornehmlich aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten besteht und vorwiegend perivaskulär betont insbesondere perimysial, seltener endomysial, lokalisiert ist. In bis zu 25 % klinisch eindeutiger Poly- bzw. Dermatomyositiden sind bioptisch-histologisch jedoch keine Infiltrate nachweisbar. Die Gründe dafür sind vielleicht darin zu sehen, daß ein Teil der Patienten schon vor der Muskelbiopsie mit Steroiden behandelt

wird oder daß der zu biopsierende Muskel nicht sorgfältig genug ausgewählt wird. Neben den Infiltraten finden sich lichtmikroskopisch und histochemisch folgende Muskelbefunde: Pathologische Kalibervariation, zentrale Kerne, Muskelfaserdegenerationen, Phagozytose, Regenerate, Mesenchymproliferation, perifaszikuläre Atrophie, Ghost-Fasern, "Mottenfraß"-Fasern, atrophische angulierte Fasern, Target-Fasern.

Die Verbesserungen, die durch die Enzymhistochemie erreicht wurden, betreffen insbesondere die perifaszikuläre Atrophie, die einen charakteristischen Befund der Poly- und Dermatomyositis darstellt und auch ohne das Vorhandensein von entzündlichen Infiltraten die morphologische Verdachtsdiagnose einer Polymyositis rechtfertigt (26); das Gewebsmuster der perifaszikulären Atrophie kommt jedenfalls bei keiner anderen neuromuskulären Erkrankung vor.

Baumli und Mumenthaler (5) haben für die Gruppe der Poly- und Dermatomyositisfälle einen hochsignifikanten Unterschied in bezug auf das Kaliber zwischen peripher und zentral gelegenen Muskelfasern festgestellt. Als Maß für die perifaszikuläre Atrophie führten sie den Perifaszikulären Atrophie-Faktor ein: Die Anzahl der Fasern im Faszikelzentrum, die zwischen 30 und 40 μ Durchmesser aufweisen, wird mit 1 multipliziert, jene zwischen 20 und 30 μ mit 2, jene zwischen 10 und 20 μ mit 3 und jene, die weniger als 10 μ Durchmesser aufweisen, mit 4. Diese vier Produkte werden addiert, mit 1.000 multipliziert und durch die Anzahl der Fasern dividiert. Von dieser Zahl subtrahiert man den auf gleiche Weise erhaltenen Atrophie-Faktor der Faszikelperipherie. Die Differenz nennen sie Perifaszikulären Atrophie-Faktor. Die dünnen Fasern

erhalten damit eine größere Gewichtung, zudem sind die PAF-Werte unabhängig von biopsiertem Muskel und dem Geschlecht und Alter des Patienten. Liegen diese PAF-Werte zwischen -100 und -290, besteht ein Verdacht auf eine Polymyositis. Betragen die PAF-Werte weniger als -300, kann eine Myopathie aus dem Kreise der Poly- bzw. Dermatomyositis mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

Lichtmikroskopische Biopsiebefunde der
Skelettmuskulatur bei Polymyositis und
Dermatomyositis (%), N = 38
(N = 18 Dubowitz u. Brooke,
N = 20 Muskellabor Zürich)

Pathologische Kalibervariation	84
Entzündliche Infiltrate	74
Zentrale Kerne	68
Faserdegeneration	58
Mesenchymproliferation	50
Regenerate	39
Perifaszikuläre Atrophie	39
Ghost-Fasern	34
"Mottenfraß"-Fasern	29
Phagozytose	24
Atrophische angulierte Fasern	21
Target-Fasern	13

Das voll ausgebildete Krankheitsbild der Polymyositis birgt kaum differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Je chronischer die Verlaufsformen sind, desto mehr steht jedoch das entzündliche Infiltrat im Hintergrund und desto schwieriger wird die Abgrenzung von degenerativen Myopathien. Von morphologischer Sicht aus liefern histochemische, histometrische und ultrastrukturelle Befunde wertvolle diagnostische Hilfen.

- a) Das Gewebsmuster des Muskels weist bei der Polymyositis entsprechend der Prädilektion des entzündlichen Prozesses oft eine perifaszikuläre Atrophie auf, auch wenn bereits eine diffuse Parenchymalteration vorliegt. Dieses histochemisch besonders gut faßbare Gewebsmuster wird von keiner anderen neuromuskulären Erkrankung nachgeahmt.
- b) Histometrisch besteht bei den beiden Krankheitsgruppen ein differentes Größenverhalten vor allem der Typ II-Faser, welche bei den degenerativen Myopathien vorwiegend im hypertrophischen Bereich liegt, während sie bei den Polymyositiden eher kleiner ist als die Typ I-Faser.
- c) Ein wertvoller ultrastruktureller Befund bei der Polymyositis ist der Nachweis tubulärer Strukturen überwiegend in Gefäßendothelien des Muskels, eine Strukturbesonderheit, welche bei den differentialdiagnostisch abzugrenzenden degenerativen Myopathien nicht erhoben werden kann (44).

Bei den akuten, sehr rasch progredienten Formen von Polymyositis kommen differentialdiagnostisch, vor allem in Fällen mit fehlender infiltrativer Komponente, die idiopathische Rhabdomyolyse und toxische Myopathien in Betracht.

7. Muskelbiopsische Befunde

Nachdem lichtmikroskopisch (1), morphometrisch (25) sowie elektronenmikroskopisch (2) strukturelle Veränderungen der Kapillaren in der Skelettmuskulatur bei Polymyositis und Dermatomyositis beschrieben wurden, und Carpenter und Mitarbeiter (11) eine signifikante Minderung der Kapillardichte bei der kindlichen Dermatomyositis feststellten, hat sich die Auffassung verbreitet, daß in der Pathogenese dieser Erkrankungen eine Vaskulopathie beteiligt ist.

Diese Anschauung wurde noch bekräftigt durch den Nachweis von IgG-IgM- und C₃-Ablagerungen an Venen und kleinen Arterien der Muskulatur von kindlichen Dermatomyositisfällen (55). Auch die Beobachtung einer Minderung des Blutflusses mittels 133xenon durch Paulson und Engel (36) läßt eine Störung der muskulären Zirkulation bei der Polymyositis annehmen. Jerusalem und Mitarbeiter (26) haben deshalb die mittlere Muskelfaserfläche pro Kapillare bei 9 Polymyositiden gemessen und 10 Kontrollen gegenübergestellt. Dabei fanden sie entgegen ihrer Erwartung keinen signifikanten Unterschied zwischen Polymyositisfällen und den Kontrollen. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der kindlichen Dermatomyositis kommt es also bei der Polymyositis des Erwachsenenalters nicht zu einer Minderung der Kapillardichte. Dies bedeutet allerdings nicht, daß die muskuläre Mikrozirkulation bei der Polymyositis des Erwachsenen nicht am Krankheitsprozeß beteiligt wäre. Der Nachweis von Verdopplungen der Basalmembran bei 47 % der Polymyositiden und 45 % der Dermatomyositiden und das Vorkommen von pale swelling der Endothelzellen der Kapillaren bei 10 % der Polymyositiden und 20 % der Dermatomyositiden, sowie signifikante Veränderungen der Endothel- Basalmembran- und Perizytenfläche der Kapillaren und der Organellen der Endothelzellen deuten auf eine vaskuläre Beteiligung hin (25).

Neben multiplen klinischen Hinweisen wurde in den vergangenen Jahren eine große Serie von immunologischen und experimentellen Befunden mitgeteilt, die die Annahme der Immunpathogenese der Poly- und Dermatomyositis stützen. Bei 8 von 19 Polymyositisfällen fanden Behan und Behan (6) zirkulierende Immunkomplexe und in 6 von den 19 Fällen eine C₄ Komplementverminderung. In einzelnen Fällen wurden ein selektiver IgA-Mangel (12), ein hereditärer C₂ Komplementmangel (30) und Hepatitis-B-Antigen (32) mitgeteilt. In 17

von 39 untersuchten Fällen fanden Whitaker und Engel (55) IgG-, IgM- und C₃-Ablagerungen an intramuskulären Gefäßen. Die meisten der betroffenen Biopsien stammten von Kindern mit Dermatomyositis. Schließlich spricht das Zusammentreffen von juveniler Dermatomyositis mit HLA-B 8 in 12 von 16 Fällen (75 %) für einen genetischen Faktor. Die entsprechenden Werte der Kontrollen lauten 308 von 1.465 (21 %) (34).

Folgende experimentellen Ergebnisse stützen die Immunpathogenese und lassen eine zelluläre Autoimmunreaktion gegen Muskelantigen annehmen: Ein zytotoxischer Effekt von Lymphozyten Polymyositiskranker auf fetale humane Muskelzellen in Kulturen und auf Rattenmuskel ließ sich mehrfach feststellen (13, 14, 29). Ferner gelingt es, experimentell bei verschiedenen Labor-tieren eine Myositis durch Immunisierung mit heterologen Muskelhomogenaten zu erzeugen und diese Myositis durch die Lymphozyten der erkrankten Tiere auf gesunde Tiere zu übertragen bzw. einen zytotoxischen Effekt auf fetale Rattenmuskelzellen nachzuweisen. Jerusalem und Mitarbeiter (26) konnten bei ihren Untersuchungen bezüglich des Vorkommens perivaskulärer Immunglobulin- und Komplementablagerungen bei 6 Polymyositiden jedoch keinen Hinweis für eine humerale Autoimmunreaktion finden. Die Prüfung mit fluoreszenzmarkierten Antihuman-IgG-, IgA-, IgM-, C₃-, C₄- und HB_sAG-Seren war sowohl perivaskulär als auch im Zytoplasma der Muskelzellen negativ. Auch die mononukleären Infiltrate von 3 Polymyositiden zeigten immunhistologisch mit Antihuman-Ig-Seren keine Fluoreszenz. Eine Zuordnung der Infiltratzellen zum B-Zelltyp ist damit ausgeschlossen (26).

Für Jerusalem liegt der Schluß nahe, daß es ätiologisch unterschiedliche Gruppen von Poly- und Dermatomyositis gibt. Er unterscheidet hypothetisch drei pathogenetisch verschiedene Formen:

1. Die Polymyositis und Dermatomyositis des Erwachsenenalters mit einer zellulären Autoimmunreaktion.
2. Die Dermatomyositis des Kindesalters mit einer Immunkomplex-Vaskulopathie und Alteration der muskulären Mikrozirkulation.
3. Die z.B. viral bedingte Einschlusskörperchen-Myositis.

Als konstanter und nach Meinung der meisten Autoren pathognomonischer Befund der Einschlusskörperchen-Myositis gilt der elektronenmikroskopische Nachweis von intra- und extranukleären Aggregaten 100 - 300 Å dicker Filamente. Aufgrund gleichartiger Beobachtungen bei anderen sogenannten slow-virus-Infektionen entstand die Vermutung, bei der Einschlusskörperchenmyositis läge eine Viruserkrankung vor. Lichtmikroskopisch findet sich in der Muskelbiopsie überwiegend ein myositisches, bzw. myopathisches Gewebemuster mit fokaler oder diffuser Rundzellinfiltration. Daneben wird aber auch eine felderförmige Faseratrophie im Sinne einer primär neurogenen Muskelaaffektion angetroffen. Eine Besonderheit stellen zahlreiche vacuoläre Faserdegenerationen dar, in denen elektronenmikroskopisch neben sogenannten "Myelinfiguren" die oben bereits genannten gebündelt angeordneten Fibrillen nachgewiesen werden können. Diese Einschlüsse, welche ultrastrukturell auch in den Zellkernen anzutreffen sind, stellen das wesentliche Unterscheidungsmerkmal zu anderen Formen der vacuolären Faserdegeneration dar, wie sie als unspezifische Phänomene bei einer Vielzahl von neuromuskulären Erkrankungen vorkommen.

Was die Klinik betrifft, befällt die Einschlusskörperchenmyositis vorwiegend Männer im mittleren Lebensalter, weist keine Heredität auf und imponiert durch eine meist langsam progrediente, selten auch rezidivierende, distal und beinbetonte Muskelschwäche und -atrophie.

Elektromyographisch findet sich häufig ein Mischbild eines sogenannten "Myopathie"- bzw. "Neuropathiemusters". Von den Laborwerten ist die meist leicht erhöhte CK-Aktivität im Serum zu erwähnen. Behandlungsversuche mit Glukokortikoiden oder Azathioprin brachten in der Regel keinen Erfolg, was die Einschlußkörpermyositis von den Poly- bzw. Dermatomyositiden unterscheidet (31).

III. Material und Methodik*)

Vorliegende Arbeit basiert auf 38 Fällen von Poly- bzw. Dermatomyositis, bei denen im Laufe der Jahre 1975 - 1980 eine Muskelbiopsie vorgenommen und im Labor für Muskelmorphologie des Friedrich-Baur-Instituts untersucht wurde.

Die Auswahl der Fälle wurde streng unter folgenden Gesichtspunkten vorgenommen:

1. Die Diagnose mußte klinisch wahrscheinlich und muskelbiotisch gesichert sein.
2. Klinik und Biopsie sprachen beide mit höchster Wahrscheinlichkeit für eine Polymyositis.
3. Die Klinik sprach eindeutig für eine Polymyositis, während die Biopsie eine Polymyositis nicht unbedingt beweisen mußte.
4. Grenzfälle wurden ausgeklammert, so daß man davon ausgehen kann, daß vorliegende Arbeit auf diagnostisch einwandfrei gesicherten Polymyositisfällen beruht.
5. Die histochemische Differenzierung der Fasertypen mußte gewährleistet sein und das Präparat mußte für die morphometrische Auswertung größere zusammenhängende Parenchymverbände aufweisen.

Um den morphologischen Daten vergleichbare klinische Befunde und Untersuchungsergebnisse gegenüberstellen zu können, wurden für die Arbeit standardisierte Fragebögen ausgearbeitet und nach Durchsicht der entsprechenden Krankenakten ausgewertet.

Histologische Methodik:

Die Muskelbiopsien wurden in Lokalanästhesie aus großen Extremitätenmuskeln entnommen, wobei streng darauf geachtet wurde, daß das Excisat weder mit Lokalanästhetikum infiltriert noch durch Druck oder Pinzettenzug mechanisch beschädigt wurde. Von den zur histologischen Untersuchung verwendeten ca. 0,5 - 1,0 cm großen Faserbündeln wurde das erste in gepuffertem Formalin, das zweite in dem Fixativ nach Haidenhain-Susa fixiert und anschließend nach der Methode von Hirsch und Boellard (22), modifiziert von Erbslöh und Dietel (19), in Methacrylat eingebettet. Aus den so gewonnenen Blöcken wurden mit Hilfe des Rotationsmikrotoms exakt orthograde 5 µm dicke Querschnitte angefertigt und folgende histologische Färbungen durchgeführt:

*) Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

1. HE-Färbung
2. van Gieson-Elastica-Färbung
3. modifizierte Trichromfärbung nach Engel und Cunningham (17)
4. Versilberung nach Gömöri (21)
5. PAS-Reaktion nach Hotchkiss (23)

Bei klinischem Verdacht auf Polymyositis wurde das entnommene Material in einer besonderen Stufentechnik aufgearbeitet.

Histochemische Technik:

Eine dritte Gewebsprobe wurde nativ sofort in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und nachfolgend luftdicht versiegelt in der Tiefkühltruhe bei -80°C gelagert. Am Kryostaten nach Pearse (37) wurden ebenfalls exakt orthograde $10\text{ }\mu\text{m}$ dicke Schnitte angefertigt und folgende enzymhistochemische Reaktionen durchgeführt:

1. Myofibrilläre Adenosintriphosphatasereaktion (sog. Standard-ATPase-Reaktion) bei pH 9,4 nach der Methode von Padykula und Herman (35) mit einer Inkubationszeit von 40 Minuten bei 37°C .
2. Succinatdehydrogenase - Reaktion (SDH) nach Nachlas und Mitarbeiter (33) mit Tetra-Nitro-BT als Indikator bei einer Inkubationszeit von 60 Minuten bei 37°C .
3. NADH-Reduktase-Reaktion nach Nachlas und Mitarbeiter (33) mit Tetra-Nitro-BT als Indikator bei einer Inkubationszeit von 60 Minuten bei 37°C .

Zur Kontrolle des histochemischen Bildes wurde zusätzlich eine van Gieson-Färbung und HE-Färbung am Gefrierschnitt durchgeführt. Bei allen Präparaten mit unzureichender Faserdifferenzierung wurde nach der Methode von Brooke (8) zusätzlich eine Vorinkubation bei pH 10,5 durchgeführt.

Myometrische Methodik:

Zusätzlich zur histologischen Untersuchung wurden die Präparate einer histometrischen Analyse unterzogen. Dazu wurde nur die ATPase-Reaktion herangezogen, von der an geeigneten Stellen bei 100facher Vergrößerung mindestens 3 Gesichtsfelder fotografiert wurden. Danach wurden die Negative mit Hilfe eines Projektors auf die Zeichenplatte des halbautomatischen Analysesystems ASM (Fa. Leitz) so projiziert, daß ein Millimeter des in jedem Film mitfotographierten Objektmikrometers auf 221 Millimeter vergrößert wurde. Die verschiedenen Fasertypen

(Typ I in der Projektion dunkel, Typ II hell) wurden getrennt vermessen, wobei angestrebt wurde, von jedem Fasertyp mindestens 100 Einzelfasern zu vermessen. Es wurden grundsätzlich nur Fasern in zusammenhängenden Parenchymverbänden zur Messung herangezogen.

Die Daten der Einzelfasern wurden für jeden Fall gespeichert und verrechnet. Der Abruf der Daten erfolgte mit Hilfe eines Schnelldruckers nach einem Vorschlag von Erbslöh und Mitarbeiter (20) sowie Suchenwirth und Mitarbeiter (51) mit Lochstreifenausgabe. Als Kriterien waren auf dem Ausdruck für jeden Fasertyp getrennt die Anzahl der Fasern, Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient für Umfang, Fläche, Formfaktor, Projektion unter verschiedenen Winkeln sowie maximale Projektion aufgeführt. Für den Parameter Fläche konnte neben dem Mittelwert auch die absolute Häufigkeitsverteilung ermittelt werden, die in einem konventionellen Histogramm, eingeteilt in 80 Größenklassen zu $250 \mu\text{m}^2$, dargestellt wurde.

Die so erhaltenen Meßdaten aller Einzelfälle wurden unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten wie Alter, Geschlecht und Biopsiestelle, mit im hiesigen Labor bereits untersuchten Normalkollektiven (49, 50) verglichen und daraus Rückschlüsse auf Atrophie bzw. Hypertrophie der Einzelfaser gezogen. Daneben wurden jeweils die relativen Fasergrößenverhältnisse beider Fasertypen ermittelt, indem der

$$\text{Quotient} = \frac{\text{Mittelwert Fläche Typ I-Faser}}{\text{Mittelwert Fläche Typ II-Faser}}$$

gebildet wurde. Auch diese Werte wurden den aus den Normalkollektiven gewonnenen verglegend gegenübergestellt.

IV. Problemstellung

Die Muskelbiopsie liefert für den Nachweis einer Poly- bzw. Dermatomyositis einen entscheidenden Beitrag. Histochemische und myometrische Methoden haben die Aussagekraft der Muskelbiopsie wesentlich verbessert.

Vorliegende Arbeit stützt sich auf die histochemisch-myometrische Auswertung der Muskelbiopsien von 38 Poly- bzw. Dermatomyositispatienten und will neben klinischen Zusammenhängen und der Korrelation zwischen klinischen und morphologischen Befunden insbesondere auf folgende Fragestellungen eingehen:

1. Gibt es eine Möglichkeit, die Polymyositiden in verschiedene morphologische Untergruppen einzuteilen?
2. Inwieweit ist bei der Polymyositis eine Atrophie bzw. Hypertrophie der Einzelfasern nachzuweisen und welche Bedeutung in bezug auf das Krankheitsstadium kommt ihnen zu?
3. Wie verhalten sich Typ I- und Typ II-Fasern größenmäßig zueinander und welche Rolle spielt diese Relation in der Abgrenzung zu den degenerativen Myopathien?
4. Welche Bedeutung hat die Muskelbiopsie bei der Diagnose und Differentialdiagnose der Polymyositis?

V. Ergebnisse

1. Klinik:

Von den 38 Fällen wurde in 18 Fällen die Biopsie am m.biceps brachii vorgenommen, in 10 Fällen am m.tibialis anterior und in 8 Fällen am m.quadriceps femoris. In 2 Fällen ist die Biopsiestelle unbekannt (Tab. 1).

Unter den 38 Patienten befinden sich 8 Kinder im Alter zwischen 5 und 14 Jahren, im folgenden Altersgruppe I (AG I) genannt. In der Altersgruppe II (19 bis 40 Jahre) finden wir 11 Patienten, während die Altersgruppe III (älter als 40 Jahre) mit 19 Fällen zahlenmäßig den größten Anteil stellt (Tab. 2).

Die Zahl der an Poly- bzw. Dermatomyositis erkrankten weiblichen Personen beträgt 24, die der männlichen 14, was einem Verhältnis von 1,7 : 1,0 entspricht (Tab. 3).

An klinischer Symptomatik finden wir die Leitsymptome Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Muskelatrophie in abnehmender Häufigkeit. Daneben ist die Dysphagie in 42 % und eine Gelenkbeteiligung in 29 % aller Fälle hervorzuheben. Eine genaue Übersicht über die klinischen Symptome mit Angabe von Prozentzahlen zeigt Tab. 4.

Von den Laborparametern hat für die Poly- bzw. Dermatomyositis der CK-Wert die größte Bedeutung. In unserem Patientengut von 38 Fällen liegen die CK-Werte nur in 5 Fällen im Normbereich (kleiner als 80). In 9 Fällen sind sie leicht bis mäßig erhöht (80 - 200) und in 22 Fällen deutlich erhöht (größer als 200). Werte über 1.000 finden wir in 12 Fällen (Tab. 5).

In 35 Fällen von 38 Fällen liegen EMG-Befunde vor. Dabei spricht in 17 Fällen das EMG für eine Polymyositis, in 18 Fällen ist der EMG-Befund mit einer Polymyositis vereinbar. In 31 Fällen werden nähere Angaben zum EMG gemacht. Eine Übersicht über die Häufigkeit der einzelnen pathologischen Befunde zeigt Tab. 6.

Tab. 1: Wahl der Biopsiestelle

n = 36	m.biceps brachii	18
(in 2 Fällen	m.tibialis anterior	10
keine Angabe)	m.quadriceps femoris	8

Tab. 2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Biopsie

n = 38	jünger als 18 Jahre (AG I)	8
	19 bis 40 Jahre (AG II)	11
	älter als 40 Jahre (AG III)	19

Tab. 3: Geschlechtsverteilung

n = 38	männlich	14 Fälle
	weiblich	24 Fälle
	Verhältnis männlich : weiblich	
	= 1,0 : 1,7	

Tab. 4: Klinische Symptome

n = 38	Fälle	%
Muskelschmerzen	23	60,5
Muskelschwäche	36	94,7
Muskelatrophie	21	55,3
Muskelkontraktur	7	18,4
Muskelschwellung	6	15,8
Schluckstörung	16	42,1
Gelenkbeteiligung	11	28,9
Raynaud Phänomen	2	5,3

Tab. 5: CK-Wert

		Fälle	%
n = 36 (in 2 Fällen keine Meß- daten)	kleiner als 80	5	14
	80 bis 200	9	25
	größer als 200	22	61
	davon über 1.000	12	33

Tab. 6: EMG-Befunde

n = 31 (in 3 Fällen keine Angaben zum EMG
in 4 Fällen keine näheren Angaben)

	Fälle	%
pathologische Spontanaktivität in Ruhe	18	58,1
Fibrillationspotentiale	15	48,4
positive Wellen	13	41,9
Interferenzmuster bei max. Willkür- innervation		
Polyphasien	24	77,4
Zeichen eines myopath. Musters	28	90,3
Zeichen eines neurog. Musters	10	32,3

Tab. 7: Klinische Einteilung (n = 38)

	Fälle	%
reine Polymyositis (PM)	17	44,7
Dermatomyositis (DM)	14	36,8
Polymyositis + Kollagenose ⁺) (PM+K)	3	7,9
Polymyositis + Malignom ⁺⁺) (PM+M)	4	10,5

+) alle 3 Fälle ohne Hautbeteiligung

++) 2 Fälle mit und 2 Fälle ohne Hautbeteiligung

Tab. 8: Therapeutische Maßnahmen

(n = 37, in einem Fall keine Angaben)

	Fälle	%
Kortikoide (hochdosiert)	10	27,0
Kortikoide (mäßig - niedrig dos.)	6	16,2
Kortikoide + Immunsuppressiva	14	37,8
andere Therapie ⁺)	3	8,1
keine Therapie	4	10,8

+) Erläuterung siehe Text.

Tab. 9: Therapeutisches Ansprechen

(n = 34, in 4 Fällen keine Angaben)

	Fälle	%
deutliche Remission	15	44,1
mäßige Remission	6	17,6
Stagnation	6	17,6
Progression	7	20,6

Teilen wir unsere 38 Fälle in die gängigen klinischen Gruppen ein, so entfallen auf die Gruppe der reinen Polymyositiden (ohne Hautbeteiligung) 17 Fälle und auf die Gruppe der Dermatomyositiden 14 Fälle. Diesen gegenüber stehen 3 Fälle, in denen die Polymyositis mit sogenannten Kollagenosen (je 1 Fall von systemischer Lupus erythematodes, progressiver Sklerodermie und Sharp-Syndrom) kombiniert ist, sowie 4 Fälle von paraneoplastischem Syndrom (je ein Fall von Magenstumpf-Ca, Milchgangs-Ca, Rektum-Ca und Plasmozytom). Von diesen 4 Fällen stellen sich 2 als reine Polymyositiden und 2 als Dermatomyositiden dar, während alle 3 Fälle von Polymyositis in Kombination mit einer Kollagenose ohne Hautveränderung verlaufen (Tab. 7).

Therapeutisch werden bei der Poly- bzw. Dermatomyositis vor allem Kortikoide und auch Immunsuppressiva eingesetzt. Von unseren 38 Fällen wurden 16 ausschließlich mit Kortikoiden behandelt, davon 10 Patienten hochdosiert und 6 mit mäßiger bis niedriger Dosierung. In 14 Fällen kam die therapeutische Kombination von Kortikoiden mit Immunsuppressiva (hier vor allem Azathioprin) zur Anwendung, während in 3 Fällen eine andere Therapie (einmal Gestagentherapie bei progressiver Sklerodermie, einmal Monotherapie mit Endoxan bei Plasmozytom und einmal Operation bei Rektum-Ca kombiniert mit Kortikoidgabe) und in 4 Fällen keine Therapie zum Tragen kam. Die Gründe dafür entziehen sich unserer Kenntnis. In einem Fall liegen keine Angaben über therapeutische Maßnahmen vor (Tab. 8).

Betrachtet man das Ansprechen unserer Patienten auf die Therapie - von Verlauf kann nicht gesprochen werden, da sich der Beobachtungszeitraum in den meisten Fällen lediglich auf den stationären Aufenthalt während und nach der Muskelbiopsie erstreckt -, so ist in 15 Fällen eine deutliche und in 6 Fällen eine mäßige Remission

festzustellen. In 6 Fällen kam die Krankheit zumindest zum Stillstand, während sie in 7 Fällen weiter fortschritt. In 4 Fällen waren keine Informationen über die Krankheitsentwicklung zu erhalten (Tab. 9).

Vergleichen wir das Alter unserer Patienten zum Zeitpunkt der Biopsie mit der Geschlechtszugehörigkeit, so stellen wir fest, daß sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen älter als 40 Jahre, das weibliche Geschlecht deutlich stärker vertreten ist, während in der Altersgruppe II (älter als 18 und jünger als 40 Jahre) das männliche Geschlecht leicht überwiegt (Tab. 10).

In der AG I überwiegt ganz eindeutig die klinische Gruppe der Dermatomyositiden mit 7 Fällen, denen lediglich ein Fall von reiner Polymyositis gegenübersteht. Die reine Form der Polymyositis dominiert in der AG II mit 7 von 11 Fällen - je 2 Fälle entfallen auf die Gruppe der Dermatomyositiden bzw. auf die Gruppe der Kombination von Polymyositis und Kollagenose -, während in der AG III die Dermatomyositiden wieder relativ stärker vertreten sind (9 Fälle reiner Polymyositis stehen 5 Fällen von Dermatomyositis entgegen). In diese Altersgruppe gehören auch alle 4 Fälle von paraneoplastischem Syndrom, sowie ein Fall von Polymyositis kombiniert mit einer Kollagenkrankheit (Tab. 11).

Setzt man das Patientenalter zur klinischen Symptomatik in Beziehung, so fällt auf, daß die Anzahl der Symptome pro Einzelfall mit steigendem Alter abnimmt. Statistisch gesehen weist ein Patient der Altersgruppe I 4,4 Symptome auf, während bei einem Patienten der Altersgruppe II 3,0 Symptome und bei einem Patienten der Altersgruppe III nur 2,8 Symptome im Durchschnitt nachzuweisen sind. Die gravierendsten Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen ergeben sich bei den Symptomen Muskelschmerz, Muskelkontraktur und Gelenkbeteiligung (Tab. 12).

Was die klinische Symptomatik anbelangt, lassen sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede herausarbeiten. Sowohl das Verhältnis "Anzahl der Symptome pro Einzelfall" - weiblich 3,25 und männlich 3,14 - als auch die relative Häufigkeit der einzelnen Symptome halten sich in etwa die Waage. Stellt man aber die klinische Symptomatik den einzelnen klinischen Gruppen gegenüber, so zeigt sich, daß zwischen der Gruppe der Dermatomyositiden mit annähernd 4 Symptomen pro Einzelfall und der Gruppe reiner Polymyositiden mit 2,7 Symptomen je Casus ein deutlicher Unterschied besteht. Es fällt weiterhin auf, daß sich dieser Unterschied nicht aus den klassischen Leitsymptomen der Poly- bzw. Dermatomyositis, nämlich Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Muskelatrophie, ergibt, sondern aus den Nebensymptomen wie Muskelkontraktur, Muskelschwellung, Schluckstörung und vor allem der Gelenkbeteiligung, die bei Dermatomyositis in mehr als 50 % der Fälle, bei der reinen Polymyositis jedoch lediglich in einem von 17 Fällen nachzuweisen ist (Tab. 14).

Tab. 10: Zusammenhang von Alter und Geschlecht

		männlich	weiblich
AG I	n = 8	3	5
AG II	n = 11	6	5
AG III	n = 19	5	14

Tab. 11: Alter und klinische Einteilung

		PM Fälle	DM Fälle	PM + K Fälle	PM + M Fälle
AG I	n = 8	1	7	-	-
AG II	n = 11	7	2	2	-
AG III	n = 19	9	5	1	4

Tab. 12: Klinische Symptomatik zu Alter

	AG I n = 8 %	AG II n = 11 %	AG III n = 19 %
Muskelschmerzen	87,5	54,5	52,6
Muskelschwäche	100,0	81,8	100,0
Muskelatrophie	50,0	72,7	47,4
Muskelkontraktur	62,5	9,1	5,3
Muskelschwellung	25,0	9,1	15,8
Schluckstörung	50,0	54,5	31,6
Gelenkbeteiligung	62,5	9,1	26,3
Raynaud-Phänomen	-	9,1	5,3

Tab. 13: Geschlecht und klinische Einteilung

	weiblich n = 24		männlich n = 14	
	Fälle	%	Fälle	%
PM	9	37,5	8	57,1
DM	10	41,7	4	28,6
PM + K	2	8,3	1	7,1
PM + M	3	12,5	1	7,1

Tab. 14: Klinische Symptomatik zu klinischer Einteilung

	PM n = 17	DM n = 14
	%	%
Muskelschmerzen	64,7	64,3
Muskelschwäche	88,2	100,0
Muskelatrophie	64,7	50,0
Muskelkontraktur	11,8	35,7
Muskelschwellung	5,9	28,6
Schluckstörung	29,4	50,0
Gelenkbeteiligung	5,9	57,1
Raynaud-Syndrom	-	-

Setzt man den therapeutischen Einsatz in Beziehung zum Alter der Patienten, so zeigt sich, daß kindliche Dermatomyositiden - abgesehen von dem einen Fall von reiner Polymyositis - konsequent, d.h. hochdosiert mit Kortikoiden (3 Fälle) oder mit einer Kombination von Steroiden und Immunsuppressiva (4 Fälle), behandelt wurden, während bei den Altersgruppen II und III die Therapierichtlinien nicht so ganz einheitlich ausfallen. In jeweils 3 Fällen wurden Kortikoide in mäßiger bis niedriger Dosierung verabreicht, auch andere therapeutische Wege wurden beschritten, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß diesen Altersgruppen die Fälle von paraneoplastischem Syndrom und Kombination von Polymyositis und anderer Kollagenkrankheit zuzuordnen sind. In 3 Fällen erfolgte keine Therapie (Tab. 15).

Deutliche Unterschiede im therapeutischen Vorgehen zeigt der Vergleich zwischen den einzelnen klinischen Gruppen. Während bei der reinen Form der Polymyositis lediglich in 50 % der Fälle eine konsequente Therapie in Form von hochdosierter Kortikoidtherapie oder Kombination von Kortikoiden mit Immunsuppressiva Anwendung fand - in den anderen 50 % der Fälle entweder Kortikoide mit mäßiger bis niedriger Dosierung oder keine Therapie - kam bei den Dermatomyositiden in 13 von 14 Fällen, das entspricht einem Prozentsatz von etwa 93 %, eine konsequente Therapie zum Tragen. Eine Aussage über die beiden anderen klinischen Gruppen ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht angebracht (Tab. 16).

Korreliert man das Alter der Patienten mit der Reaktion auf die Therapie, wird deutlich, daß die kindliche Form der Poly- bzw. Dermatomyositis die besten Therapieerfolge aufzuweisen hat. Auch in der Altersgruppe III ist in ca. 50 % der Fälle eine deutliche Remission nachweisbar, die Zahl der Stillstände und Verschlech-

terungen sind jedoch prozentual gesehen häufiger als in Altersgruppe I. Am schlechtesten sieht die Bilanz in der Altersgruppe II aus. Dort entfallen auf Stagnation oder Progression des Krankheitsbildes fast 50 % der Fälle, während die Rate deutlicher Remission weniger als 20 % beträgt (Tab. 17).

Beträchtliche Unterschiede ergeben sich auch aus der vergleichenden Betrachtung der klinischen Gruppen hinsichtlich der Reaktion auf die therapeutischen Bemühungen. Während die reine Form der Polymyositis nur in ca. 35 % der Fälle eine deutliche Remissionsrate vorzuweisen hat und die Zahl der progredienten Fälle (4 Fälle) fast an die der deutlichen Remissionen (5 Fälle) heranreicht, stehen bei der Dermatomyositis 9 Fällen von deutlicher Remission lediglich 2 Fälle mit progredientem Verlauf gegenüber. Auch die Zahl der Fälle, in denen es zu einem Stillstand des Krankheitsbildes kam, ist bei der reinen Form der Polymyositis mit 3 Fällen gegenüber einem Fall bei Dermatomyositis deutlich höher (Tab. 18).

Vergleichen wir die therapeutischen Maßnahmen mit der Antwort darauf, so stellen wir fest, daß in 7 von 10 Fällen, die hochdosiert mit Kortikoiden behandelt wurden, eine deutliche Remission erzielt werden konnte, nur in einem einzigen Fall kam es zu einer Progredienz. In der sechs Fälle umfassenden Gruppe, die mit Kortikoiden in mäßiger bis niedriger Dosierung therapiert wurde, stehen 3 Fällen von Progression ein Fall von Stagnation gegenüber, zu den restlichen beiden Fällen waren keine Angaben zu erhalten. Mit der kombinierten Therapie von Kortikoiden + Immunsuppressiva, die in 15 Fällen zur Anwendung kam, war in 5 Fällen eine deutliche bzw. in 4 Fällen eine mäßige Remission zu erzielen.

3 Fälle kamen zum Stillstand und in einem Fall schritt die Krankheit fort. Von den 4 Fällen, in denen keine Therapie betrieben wurde, zeigten 2 spontan eine deutliche Remission, bei je einem Fall von Stagnation und Progression (Tab. 19)

Stellt man die CK-Werte der therapeutischen Ansprechbarkeit gegenüber, so liegt der Schluß nahe, extrem hohe Werte könnten ein prognostisch günstiges Zeichen sein; denn in sämtlichen 9 Fällen mit CK-Werten größer als 1.000 kam es zu einer deutlichen (5 Fälle) bzw. mäßigen Remission (4 Fälle). Von den 7 Fällen, die einen progredienten Verlauf nahmen, lagen in 5 Fällen die CK-Werte unter 500 und lediglich in 2 Fällen über 500.

Tab. 15: Therapie zu Alter

	AG I _{n=8}	AG II _{n=11}	AG III _{n=18}
	Fälle	Fälle	Fälle
Kortikoide (hochdosiert)	3	3	4
Kortikoide (mäßig - niedrig)	-	3	3
Kortikoide+Immunsuppressiva	4	3	7
andere Therapie	-	1	2
keine Therapie	1	1	2

Tab. 16: Therapie zu klinischer Einteilung

	PM _{n = 16}		DM _{n = 14}	
	Fälle	%	Fälle	%
Kortikoide (hochdosiert)	4	25	6	42,8
Kortikoide (mäßig - niedrig)	4	25	1	7,2
Kortikoide + Immunsuppressiva	4	25	7	50,0
andere Therapie	-	-	-	-
keine Therapie	4	25	-	-

Tab. 17: Ansprechen auf die Therapie zu Alter
(in 4 Fällen keine Angaben)

	AG I _{n = 8}		AG II _{n = 11}		AG III _{n = 15}	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
deutliche Remission	5	62,5	2	18,2	8	53,3
mäßige Remission	1	12,5	4	36,4	1	6,7
Stagnation	1	12,5	2	18,2	3	20,0
Progression	1	12,5	3	27,2	3	20,0

Tab. 18: Ansprechen auf die Therapie zu klinischer Einteilung

	PM n = 14 ⁺)		DM n = 14	
	Fälle	%	Fälle	%
deutliche Remission	5	35,7	9	64,3
mäßige Remission	2	14,3	2	14,3
Stagnation	3	21,4	1	7,1
Progression	4	28,6	2	14,3

+) 3 Fälle ohne Angaben

Tab. 19: Ansprechen auf die Therapie zu therapeutischer Maßnahme

	Kortikoide (hochdosiert)		Kortikoide (mäßig - niedrig)		Kortikoide + Immunsuppr.	
	n = 10		n = 4 ⁺)		n = 14	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
deutliche Remission	7	70	-	-	5	35,7
mäßige Remission	1	10	-	-	4	28,6
Stagnation	1	10	1	25	3	21,4
Progression	1	10	3	75	1	7,2

+) 2 Fälle ohne Angaben

2. Morphologie:

Tabelle 20 zeigt eine Übersicht über die morphologischen Befunde, die in unserem 38 Fälle umfassenden Krankengut von Poly- bzw. Dermatomyositis erhoben werden konnten. Dabei zeigt sich, daß eine entzündliche Infiltration, das Hauptkriterium einer morphologischen Diagnose der Polymyositis, lediglich in 84 % der Fälle in mehr oder minder starker Ausprägung nachzuweisen ist. In ca. 40 % der Fälle liegt eine perifaszikuläre Atrophie vor, während degenerative Veränderungen in allen Fällen und Fasernekrosen in 87 % anzutreffen sind. Dazu findet man in ca. 60 % der Fälle Regenerate sowie zentrale Kerne, in 50 % der Fälle Vakuatfetteinlagerungen und in knapp 20 % der Fälle Hinweise auf eine Mitbeteiligung terminaler Nervenfasern.

Nach Pongratz (43) läßt sich die Polymyositis nach rein morphologischen Gesichtspunkten in drei verschiedene Gruppen einteilen, nämlich:

- a) In akute, bzw. chronische Polymyositiden vom perifaszikulären Typ (Abb. 1)
- b) in akute, bzw. chronische diffuse Polymyositiden (Abb. 2 und 3)
- c) in akute, bzw. chronische Verlaufsformen nekrotisierender Myopathien (Abb. 4).

Versuchen wir, unsere 38 Fälle diesen unterschiedlichen Gruppen zuzuordnen, so entfallen auf die Gruppe der Polymyositiden vom perifaszikulären Typ 13 Fälle, davon 9 Fälle akut und 4 Fälle chronisch. 7 Fällen von akuter diffuser Polymyositis stehen 5 Fälle chronisch diffuser Polymyositiden gegenüber, und die 6 Fälle nekrotisierender Myopathien teilen sich in je 3 akute bzw. chronische Verlaufsformen. Die restlichen 7 Fälle

lassen sich aufgrund ihrer Morphologie nicht in dieses Schema einordnen. Im einzelnen handelt es sich in 3 Fällen um Herdmyositiden, in je einem Fall um eine leichte diffuse interstitielle Myositis, bzw. Einschlußkörpermyositis bzw. ausgeprägter Myopathie, ohne diese konkret einreihen zu können. In einem Fall waren kaum pathologische Abweichungen von der Norm festzustellen.

Insgesamt ergeben sich also aus rein morphologischer Sicht 19 Fälle akuter und 12 Fälle chronischer Poly-myositiden (Tab. 21).

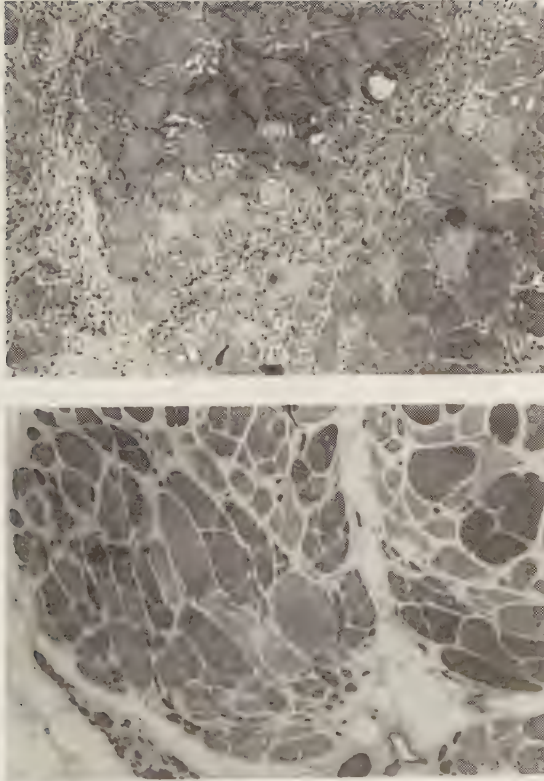


Abb. 1: Akute Polymyositis vom perifaszikulären Typ;

- a) HE-Färbung, Vergrößerung 100 x,
Rundzellinfiltrate mit Schwerpunkt im
perimysialen und pervaskulären Bereich.
Begleitende perifaszikuläre Atrophie im
Muskelparenchym mit einzelnen Faseruntergängen.
- b) Myofibrilläre ATPase - Reaktion bei pH 9,4,
Vergrößerung 100 x
Enzymhistochemisch tritt die perifaszikuläre
Atrophie bei relativ gut erhaltenem Faszikel-
kern deutlich hervor.

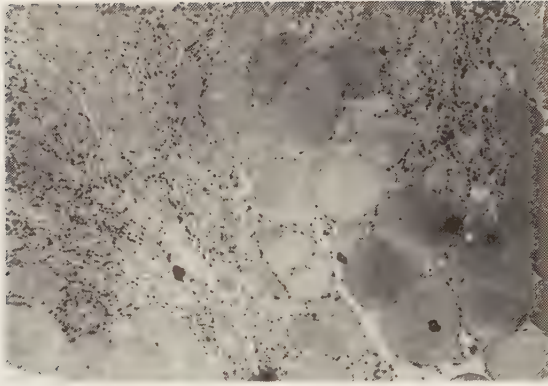


Abb. 2: Akute diffuse Polymyositis;
HE-Färbung, Vergrößerung 100 x
Ausgeprägte diffuse Infiltration des
Muskels mit begleitendem schweren
Parenchymuntergang.



Abb. 3: Chronisch diffuse Polymyositis;
HE-Färbung, Vergrößerung 100 x
Es besteht eine diffuse myopathische
Parenchymalteration. Infiltrate sind
nur schütter perivaskulär betont
vorhanden.

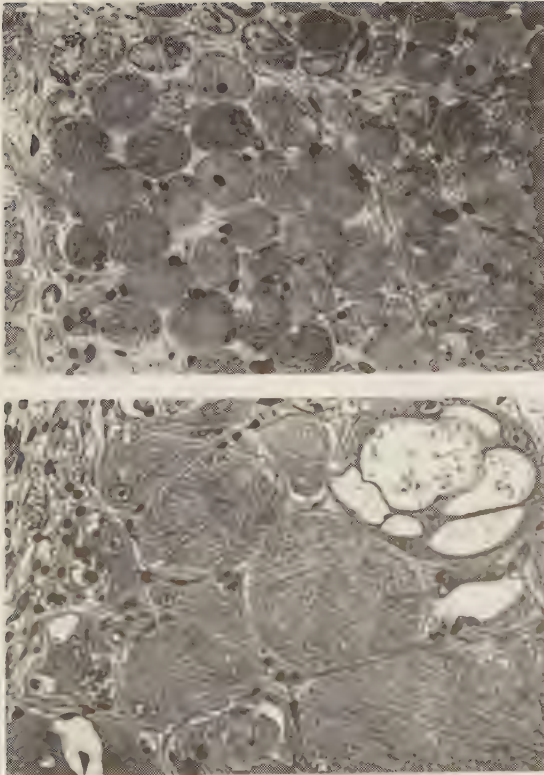


Abb. 4: Akute nekrotisierende Myopathie;

- a) Trichromfärbung, Vergrößerung 100 x
Nachweis frischer Fasernekrosen mit
zellulärer Abräumreaktion.
- b) HE-Färbung, Vergrößerung 400 x,
Untergehende Muskelfasern in
verschiedenen Stadien.

Bei dem Versuch, Atrophie bzw. Hypertrophie der Einzelfasern zu bestimmen, stößt man auf gewisse Schwierigkeiten, denn die absolute Fasergröße unterliegt individuellen Schwankungen; sie ist von Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Biopsiestelle, Konstitution und Trainingszustand abhängig. Doch unter Berücksichtigung der bekannten Faktoren Alter, Geschlecht und Biopsiestelle, sowie Prüfung von Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient pro Fasertyp für jeden Einzelfall lassen sich im Vergleich mit im hiesigen Labor für Muskelmorphologie bereits untersuchten Normalkollektiven (49, 50) doch einigermaßen zuverlässige Aussagen über Atrophie bzw. Hypertrophie der Einzelfasern treffen (Tab. 22). Dies gilt jedoch nur für Erwachsene, denn für die Altersgruppe der Kinder gibt es kein untersuchtes Normalkollektiv, das zum Vergleich hätte herangezogen werden können. So beziehen sich die folgenden Aussagen auf eine Fallzahl von 30 Polymyositispatienten im Erwachsenenalter.

Bei der Typ I-Faser findet man in 23 Fällen eine Atrophie, in 12 Fällen eine Hypertrophie, wobei Atrophie und Hypertrophie durchaus gemeinsam auftreten können. In 6 Fällen offenbart sich ein normaler Muskelfaserquerschnitt. Demgegenüber besteht bei der Typ II-Faser eine Atrophie in 28 Fällen, eine Hypertrophie in 10 Fällen und normaler Muskelfaserquerschnitt in nur einem einzigen Fall (Tab. 23).

Beim gesunden Muskel findet man normalerweise eine im Vergleich zur Typ I-Faser etwas größere Muskelfaserfläche der Typ II-Faser. Der Quotient Fläche Typ I-Faser zu Fläche Typ II-Faser liegt also unterhalb von 1. Dabei spielen wiederum die Faktoren Alter, Geschlecht und Biopsiestelle (distal - proximal) eine Rolle.

Zieht man die untersuchten Normalkollektive (49, 50) heran, so kommt man zu den Normalwerten für den

$$\text{Quotienten } \frac{\text{Fläche Typ I-Faser}}{\text{Fläche Typ II-Faser}}$$

der verschiedenen Muskeln (Tab. 24).

Vergleichen wir unser Untersuchungsgut von 30 Fällen mit den Normalkollektiven, so stellt sich heraus, daß in 22 Fällen dieser Normalquotient mehr oder weniger deutlich überschritten wird, in 7 Fällen liegt der Quotient im Normalbereich, unterschritten wird er lediglich in einem Fall (Tab. 25).

Tab. 20: Morphologische Befunde (n = 38)

	Fälle	%
Regressive Faserveränderungen leichteren Schweregrades	38	100
eindeutige Fasernekrosen	33	86,8
entzündliche Infiltration	32	84,2
Regenerate	23	60,5
zentrale Kerne	23	60,5
Vakutfetteinlagerungen	19	50
perifaszikuläre Atrophie	15	39,5
Hinweis auf Mitbeteiligung terminaler Nervenfasern	8	21,0

Tab. 21: Morphologische Einteilung (n = 31)
(7 Fälle lassen sich nicht in dieses Schema einordnen⁺⁾)

	PM v.perif. Typ Fälle	PM v.diff. Typ Fälle	nekr.Myop. Fälle	ges. Fälle
akut	9	7	3	19
chronisch	4	5	3	12

⁺) Erläuterungen siehe Text.

Tab. 22: 39 Normalfälle: Abhängigkeit der metrischen Ergebnisse vom Geschlecht des Patienten und der Biopsiestelle

Fläche	Typ I-Faser		Typ II-Faser	
	männl. μ^2	weibl. μ^2	männl. μ^2	weibl. μ^2
distal	3.650	3.320	5.960	4.650
proximal	4.010	3.270	5.130	3.390

Tab. 23: Atrophie bzw. Hypertrophie der Muskelfaserfläche
(n = 30)

	Typ I-Faser		Typ II-Faser	
	Fälle	%	Fälle	%
Atrophie	23	77	28	93
Hypertrophie	12	40	10	33
normale Faser- fläche	6	20	1	3

Tab. 24: Normalquotienten $\frac{\text{Fläche Typ I-Faser}}{\text{Fläche Typ II-Faser}}$
in Abhängigkeit von Geschlecht und Biopsiestelle

	proximal	distal
männlich	0,78	0,61
weiblich	0,97	0,72

Tab. 25: Vergleich Quotient Normalkollektiv mit Quotient von PM-Fällen (n = 30)

	in	Fällen	%
PM Quotient $>$ N Quotient		22	73
PM Quotient $<$ N Quotient		1	3
PM Quotient $\cong$ N Quotient		7	23

3. Korrelation Klinik - Morphologie

Der Versuch, aus einer Gegenüberstellung der verschiedenen Altersgruppen mit den einzelnen morphologischen Untergruppen konkrete Ergebnisse gewinnen zu können, scheitert. Es zeigt sich, daß sich sämtliche morphologische Erscheinungsformen gleichmäßig auf die drei Altersgruppen verteilen, ohne irgendeine deutlich zu bevorzugen. Anders verhält es sich mit der geschlechtsspezifischen Zuordnung. Gerade die Gruppe der diffusen Polymyositiden zeigt eine auffällige Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. 10 weiblichen Fällen stehen lediglich 2 männliche gegenüber und sämtliche 7 akuten Fälle betreffen Frauen.

In der klinischen Gruppe der reinen Polymyositiden finden wir 5 Fälle (30 %) vom perifaszikulären Typ, während aus der Gruppe der Dermatomyositiden 6 Fälle (43 %) diesem Typ angehören. Dagegen steht 4 Fällen nekrotisierender Myopathien bei der reinen Form der Polymyositis lediglich ein Fall aus der Dermatomyositisgruppe gegenüber. Die diffusen Polymyositiden sind in der Gruppe der reinen Polymyositiden mit 6 Fällen und in der Dermatomyositisgruppe mit 4 Fällen vertreten.

Was die klinische Symptomatik angeht, lassen sich zwischen akuten und chronischen (nach rein morphologischen Kriterien) Polymyositiden deutliche Unterschiede herausarbeiten. Imponiert bei den chronischen Formen das Symptom Muskelatrophie neben der Muskelschwäche als Leitsymptom, so tritt es bei den akuten Formen deutlich in den Hintergrund, während neben der Muskelschwäche Symptome wie Muskelschmerzen, Schluckstörung und Gelenkbeteiligung bei den akuten Polymyositiden in weitaus stärkerem Umfang vertreten

und deshalb gleichsam als Akuitätszeichen zu werten sind. Eine genaue Übersicht zeigt die Tab. 26.

Bei den akuten Polymyositiden finden wir als weiteren Anhaltspunkt für ein akutes Geschehen deutlich höhere CK-Werte als bei den chronischen Polymyositiden. Ist bei den chronischen Formen lediglich in 25 % der Fälle die Marke 500 überschritten, so trifft dies bei den akuten Formen in 13 von 19 Fällen zu, was einer Quote von annähernd 70 % entspricht.

Akute Polymyositiden zeigen in der Regel ein deutlich besseres Ansprechen auf die Therapie als die chronischen Formen. Während in 13 von 17 akuten Fällen eine deutliche bzw. mäßige Remission zu beobachten war und nur ein einziger Fall einen progredienten Verlauf nahm, halten sich bei den chronischen Fällen die Anzahl der Remissionen und der progredienten Verläufe mit einer Fallzahl von jeweils 5 die Waage (Tab. 27).

4. Diagnostische Relevanz der Muskelbiopsie

In 13 von unseren 38 Fällen lautete die Diagnose vor und nach der Muskelbiopsie Poly- bzw. Dermatomyositis, durch die Biopsie wurde die Diagnose also lediglich bestätigt. In 10 anderen Fällen bestand zunächst eine andere Verdachtsdiagnose, wie z.B. Muskeldystrophie, neurale Muskelatrophie etc., mußte dann aber aufgrund der Muskelbiopsie auf Polymyositis hin korrigiert werden. Bei 8 Fällen, in denen die Diagnose vor der Biopsie noch völlig offen war, konnte die Muskelbiopsie einen entscheidenden Beitrag zur Diagnosestellung leisten. In 4 Fällen stand dabei die Polymyositis differentialdiagnostisch zur Debatte. Leider konnte in 7 Fällen, für die aufgrund klinischer, laborchemischer und elektromyographischer Parameter mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit

nur die Diagnose Poly- bzw. Dermatomyositis in Frage kommt, die Diagnose bioptisch nicht gesichert werden (Tab. 28).

Tab. 26: Klinische Symptomatik zu morphologischer Einteilung

	akut _n = 19		chronisch _n = 12	
	Fälle	%	Fälle	%
Muskelschmerzen	12	63,1	6	50,0
Muskelschwäche	18	94,7	11	91,7
Muskelatrophie	8	42,1	11	91,7
Muskelkontraktur	4	21,0	2	16,7
Muskelschwellung	3	15,8	1	8,3
Schluckstörung	10	52,6	3	25,0
Gelenkbeteiligung	7	36,8	1	8,3
Raynaud-Phänomen	-	-	1	8,3

Tab. 27: Therapeutisches Ansprechen zu morphologischer Einteilung

	akut PM _n = 17 ⁺⁾		chronisch PM _n = 12	
	Fälle	%	Fälle	%
deutliche Remission	9	52,9	4	33,3
mäßige Remission	4	23,5	1	8,3
Stagnation	3	17,6	2	16,6
Progression	1	5,9	5	41,7

+) In 2 Fällen keine Angaben.

Tab. 28: Diagnostische Relevanz der Muskelbiopsie (n = 38)

	Fälle	%
Bestätigung der Diagnose	13	35
Korrektur der Diagnose	10	26
entscheidender diagn. Hinweis	8	21
keine bioptische Sicherung der Diagnose	7	18

VI. Diskussion

1. Klinische Aspekte

Eine der umfangreichsten Untersuchungen über Polymyositis stammt von DeVere und Bradley (15). Sie umfaßt 118 Fälle und beschäftigt sich vorwiegend mit klinischen Parametern. Vergleichen wir unser Untersuchungsgut mit dem von DeVere und Bradley bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung, so lassen sich lediglich geringe Unterschiede herausarbeiten. Bei DeVere und Bradley liegt der Anteil der Altersgruppe III mit ca. 62 % höher als bei uns (50 %). Altersgruppe I und II verhalten sich zueinander prozentual in beiden Untersuchungsreihen nahezu identisch. Durch beide Untersuchungen wird belegt, daß Frauen von der Polymyositis häufiger betroffen werden als Männer. Während bei DeVere und Bradley das Verhältnis Frauen : Männer 1,4 : 1,0 beträgt, liegt es bei uns mit 1,7 : 1,0 etwas höher.

Was den CK-Wert als wichtigsten Laborparameter angeht, so fanden DeVere und Bradley in mehr als einem Drittel (36 %) aller Fälle Normalwerte, während dies in unserem Untersuchungsgut lediglich in 14 % der Fälle zu beobachten war. Dagegen liegt bei uns die Anzahl der Fälle, in denen die CK deutlich erhöht war, im Vergleich zu DeVere und Bradley höher. Eine mitentscheidende Rolle für die Höhe des CK-Wertes, der seine Höchstwerte in akuten Stadien als Ausdruck eines floriden Muskelfaseruntergangs aufweist, spielt die Frage, ob schon eine entsprechende Therapie eingeleitet worden ist, denn durch eine hochdosierte Kortikoidtherapie können sehr hohe Werte unter Umständen in relativ kurzer Zeit drastisch gesenkt werden.

Im Gegensatz zu DeVere und Bradley, die in 11 % ihrer Fälle einen normalen EMG-Befund angeben, finden wir ein solches in keinem einzigen Fall. Übereinstimmung besteht darin, daß nur ca. 58 % aller auffälligen EMG ein für Polymyositis charakteristisches Bild mit pathologischer Spontanaktivität aufweisen, der Rest lediglich ein myopathisches Muster zeigt, was zur Artdiagnose der Muskelerkrankung wenig Aufschluß gibt.

Unterschiede ergeben sich auch in der klinischen Einteilung. Während Gruppe 1 (reine Polymyositis) und Gruppe 4 (Poly- bzw. Dermatomyositis als paraneoplastisches Syndrom) identisch sind, unterscheiden DeVere und Bradley in Anlehnung an Walton und Adams (54) zwischen Polymyositis + Kollagenose bzw. Dermatomyositis mit im Vordergrund stehender Muskelschwäche (Gruppe 2) und Kollagenkrankheit bzw. Dermatomyositis mit relativ schwacher muskulärer Symptomatik. Wir hingegen trennen streng die Gruppe der Dermatomyositiden (Gruppe 2) von der der Polymyositiden und Dermatomyositiden, welche durch eine zusätzliche Kollagenkrankheit kompliziert werden (Gruppe 3).

Vergleicht man diese unterschiedliche klinische Einteilung, so entsteht für uns der Eindruck, als ob bei DeVere und Bradley zahlreiche Fälle gerade aus der Gruppe 3 Eingang in die Polymyositis-Statistik gefunden hätten, die bei uns aufgrund strengerer Maßstäbe für die Diagnose Polymyositis nicht in Frage gekommen wären. So ließen sich auch die abweichenden Prozentzahlen gerade in der Gruppe 3 erklären (DeVere und Bradley 25 %, eigene Untersuchung 8 %).

Die klinische Symptomatik, die sich in unserem Untersuchungsgut herauskristallisiert, deckt sich weitgehend mit der Zusammenstellung nach Pearson (38). Eine muskuläre Schwäche steht dabei als Kardinalsymptom im

Vordergrund. Bei den akuten Erscheinungsbildern findet sich oft ein muskelkaterartiger Schmerz, der von der muskulären Symptomatik am ehesten zur Differentialdiagnose gegenüber einer Muskeldystrophie herangezogen werden kann. Bei chronischen Fällen treten Muskelschmerzen etwas in den Hintergrund, sie weisen dafür jedoch als Ausdruck des Untergangs von Muskelgewebe in aller Regel Muskelatrophien auf.

Bei der akuten Poly- bzw. Dermatomyositis ist der Einsatz von Glukokortikoiden in anfangs hoher, später entsprechend gewählter Erhaltungsdosis die Therapie der Wahl (15, 24, 48). Nach zwei bis drei Jahren ist ein Auslaßversuch indiziert. Eine zusätzliche Anwendung von Immunsuppressiva (hier vor allem Azathioprin) sollte besonders schwer progredienten Verläufen und solchen Fällen, in denen die Erhaltungsdosis über der Cushing-Schwellendosis liegt, vorbehalten bleiben. Bei primär chronischen Verlaufsformen des Krankheitsbildes ist ein Behandlungsversuch nach Sicherung der Diagnose ebenfalls am Platze. Die Indikation zur Dauertherapie muß jedoch im Einzelfall vom individuellen Ansprechen abhängig gemacht werden (46). Im Falle einer anderen zugrunde liegenden Kollagenkrankheit, wie etwa systemischer Lupus erythematoses oder progressiver Sklerodermie, sind natürlich die für die jeweilige Grunderkrankung anerkannten zusätzlichen Therapiemaßnahmen indiziert. Bei zugrunde liegenden Neoplasmen können ebenfalls Kortikosteroide versucht werden; sie bringen jedoch meist keinen wesentlichen Effekt. Dagegen führt die Entfernung des Tumors, sofern möglich, in der Regel zur Remission der Polymyositis (42). Vergleicht man das therapeutische Vorgehen bei unserem Untersuchungsgut mit diesen Behandlungsprinzipien, so zeigt sich im großen und ganzen eine weitgehende Übereinstimmung. Der Einsatz von Immunsuppressiva erfolgte in ca. 40 % aller Fälle,

wobei uns dies jedoch aufgrund der klinischen Symptomatik nicht immer geboten schien. Bei der Glukokortikoidtherapie fiel eine zuweilen doch recht unterschiedliche Dosierung auf. Es scheint so, als habe sich in der Praxis ein einheitliches Therapieprinzip noch nicht ganz durchgesetzt.

Über Verlauf und Prognose können leider keine stichhaltigen Aussagen gemacht werden, da keine Möglichkeit bestand, die einzelnen Fälle entsprechend sorgfältig über einen längeren Zeitraum zu beobachten oder gründliche Nachuntersuchungen vorzunehmen. So muß sich diese Arbeit auf Aussagen über die Ansprechbarkeit des Krankheitsbildes auf therapeutische Bemühungen während des stationären Klinikaufenthaltes beschränken.

Wie von mehreren Autoren berichtet (15, 24, 16), scheint die kindliche Form der Poly- bzw. Dermatomyositis sich in mancher Hinsicht von der des Erwachsenenalters zu unterscheiden. Dies kann vorliegende Untersuchung nur bestätigen. Bis auf eine Ausnahme weisen sämtliche kindlichen Fälle eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Hautbeteiligung auf, gehören also zur klinischen Gruppe der Dermatomyositiden. Ein Zusammenhang mit einer anderen Kollagenkrankheit oder ein zugrunde liegender Tumor im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms wurde in keinem Falle nachgewiesen, alle 4 Fälle mit Tumor gehören in die Altersgruppe III.

Die Dermatomyositis des Kindesalters verläuft nach unseren Erkenntnissen symptomreicher und akuter als die Polymyositis des Erwachsenenalters. Durch die fast obligate Hautbeteiligung fällt in den meisten Fällen die Diagnosefindung leichter und erfolgt früher. In aller Regel wird eine hochdosierte Kortikoidtherapie oder eine Kombinationstherapie mit

Azathioprin eingeleitet. Das Ansprechen des Krankheitsbildes auf diese therapeutischen Maßnahmen ist meist deutlich besser als im Erwachsenenalter.

Unsere Untersuchungen geben auch Hinweise darauf, daß zwischen der Gruppe der reinen Polymyositiden und der Gruppe der Dermatomyositiden einige Unterschiede bestehen. Die Tatsache, daß praktisch alle kindlichen Fälle zur Gruppe der Dermatomyositiden gehören, wurde schon oben erwähnt. Desweiteren scheint die Dermatomyositis beim weiblichen Geschlecht häufiger vorzukommen als beim männlichen. Beim männlichen Geschlecht verhält sich die Relation reine Polymyositis zu Dermatomyositis wie 2 : 1, beim weiblichen Geschlecht annähernd 1 : 1. Die Dermatomyositis verläuft, abgesehen von der Hautbeteiligung, auch sonst symptomreicher als die Polymyositis. Die wesentlichen Unterschiede sind dabei aber nicht im Bereich der Kardinalsymptome Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Muskelatrophie, sondern bei den Nebensymptomen wie Muskelkontraktur, Muskelschwellung, Schluckstörung und vor allem der Gelenkbeteiligung zu finden.

Anhand unserer Untersuchungen wird deutlich, daß in der Praxis die Gruppe der Dermatomyositiden fast ausschließlich (93 %) adäquat, d.h. Kortikoide hochdosiert oder Kombination mit Azathioprin, therapeutisch angegangen wird, während dies bei den reinen Polymyositisfällen lediglich in 50 % der Fälle zutrifft. Die Gründe dafür mögen vielleicht in der leichteren und schnelleren Diagnosestellung aufgrund der Hautbeteiligung als auch in der aus klinischer Sicht stärker imponierenden Akuität des Krankheitsbildes liegen. Darüber hinaus zeigt die Dermatomyositisgruppe ein deutlich besseres Ansprechen auf Therapiemaßnahmen, was wohl der konsequenter eingeleiteten Therapie als auch der Tatsache zuzuschreiben ist, daß sich darin fast alle kindlichen Fälle, die von Haus aus erfolgreicher therapeutisch angegangen werden können, befinden.

2. Morphologische Aspekte

Vergleichen wir unsere morphologischen Erhebungen mit denen anderer Autoren (16, 26), finden wir im großen und ganzen weitgehende Übereinstimmung. Es zeigt sich, daß entzündliche Infiltrate (84 % in unserem Untersuchungsgut, 74% bei Jerusalem) nicht immer anzutreffen sind. Dies mag in manchen Fällen daran liegen, daß die Biopsie erst nach Einleitung einer Kortikoidtherapie entnommen wurde, was zu einer relativ schnellen Zurückdrängung zellulärer Infiltration führen kann. Vielleicht wurde ab und zu auch die Wahl der Biopsiestelle nicht sorgfältig genug getroffen. Generell sollte die Gewebsentnahme aus einem klinisch befallenen, jedoch nicht vollständig parietischen Muskelareal erfolgen, das bei einer unmittelbar vor der Biopsie durchzuführenden elektromyographischen Lokalisationsdiagnostik ein hohes Maß an pathologischer Spontanaktivität aufweisen sollte.

Eine perifaszikuläre Atrophie finden Dubowitz und Brooke (16) in 33 % und Jerusalem (26) in 39 % ihrer Fälle. Im eigenen Untersuchungsgut wird eine perifaszikuläre Atrophie ebenfalls in ca. 40 % aller Fälle nachweisbar. Akute Stadien sind strukturell häufig durch eine lebhaft lymphohistiozytäre zelluläre Infiltration mit Schwerpunkt im perimysialen und perivaskulären Bereich ausgezeichnet. Vorwiegend in der Nachbarschaft dieser Infiltrate finden sich Faseruntergänge sowie eine allgemeine Atrophie des Parenchyms, woraus dieses mit enzymhistochemischen Methoden besonders gut faßbare Gewebsmuster einer perifaszikulären Atrophie bei erhaltenem Faszikelkern resultiert. Dieses Parenchymbild wird von keiner anderen neuromuskulären Erkrankung nachgeahmt und kann auch dann als Beweis für eine frische Polymyositis gelten, wenn die Infiltration nur spärlich ausgeprägt ist oder weit-

gehend fehlt. Dieses Bild der Polymyositis vom perifaszikulären Typ wird besonders häufig im Formenkreis der Dermatomyositis angetroffen (47). In unserer Fallstudie betreffen 9 von 15 Fällen, in denen eine perifaszikuläre Atrophie nachzuweisen ist, die Dermatomyositisgruppe. Dehnt sich der myositische Prozeß weiter aus, so entsteht daraus die diffuse Polymyositis, die durch das Fortschreiten zellulärer Infiltration auch in den Faszikelkern sowie eine disseminierte Parenchymläsion charakterisiert ist. Jedoch bleibt auch hier häufig bei genauerem Betrachten eine perifaszikulär betonte Atrophie nachweisbar, was diagnostisch von wertvoller Hilfe sein kann. Neben diesen beiden Formen gibt es noch eine dritte Gruppe, welche nur durch das Vorhandensein von Fasernekrosen ohne zelluläre Infiltration charakterisiert wird. Solche morphologischen Befunde werden rein deskriptiv als "nekrotisierende Myopathien" bezeichnet.

Auf die Schwierigkeiten, Aussagen über Atrophie bzw. Hypertrophie der Einzelfasern zu machen, wurde schon im Ergebnisteil hingewiesen. Es zeigt sich, daß von unseren 30 Fällen des Erwachsenenalters 23 (77 %) eine Typ I-Faseratrophie und 28 (93 %) eine Typ II-Faseratrophie aufweisen. Dubowitz und Brooke finden eine Typ I-Atrophie in ca. 75 % und eine Typ II-Atrophie in ca. 90 % ihrer Fälle, was praktisch mit unseren eigenen Beobachtungen übereinstimmt. Eine selektive Typ II-Atrophie ist in 5 Fällen anzutreffen und betrifft ausschließlich akute Fälle. Tosi und Jerusalem (52) beschreiben in einer Untersuchung 4 von 14 Polymyositisfällen mit selektiver Typ II-Atrophie. Diese selektive Typ II-Atrophie und vor allem die Tatsache, daß in 22 von 30 Fällen die mittlere Faserfläche der Typ I-Faser größer ist als die der Typ II-Faser, sprechen dafür, daß die Typ II-Faser früher und stärker geschädigt wird als die Typ I-Faser.

Eine Hypertrophie der Einzelfasern bei Polymyositis wird von den meisten Autoren negiert. Dubowitz und Brooke (16) finden in ihrer Untersuchung von 18 Fällen keinen einzigen Polymyositisfall, der mit einer Hypertrophie einhergeht, während Jerusalem (26) einen einzigen Fall beschreibt, in dem eine chronische Polymyositis eine Hypertrophie aufweist. Pongratz und Koppenwallner (41) hingegen finden durchaus bei Polymyositis Hypertrophie im Typ I- und Typ II-Faserbereich, wohl aber auf chronische Fälle beschränkt. In unserem Untersuchungsgut von 30 Fällen ist Hypertrophie im Typ I-Faserbereich in 12 Fällen und im Typ II-Faserbereich in 10 Fällen nachweisbar. Überwiegend sind chronische Fälle betroffen und die Hypertrophie ist somit als eine Kompensationshypertrophie auf vorausgegangene Muskelfaseruntergänge zu werten. Aber auch 2 Fälle, die unter die akuten Polymyositisfälle eingeordnet wurden, zeigen eine Hypertrophie. Im ersten Fall könnte die Hypertrophie auf einen überdurchschnittlichen Trainingszustand infolge Leistungssports zurückzuführen sein und im zweiten Fall wäre es durchaus denkbar, daß es sich lediglich um einen akuten Schub einer chronischen Polymyositis handelt.

Ein recht guter Überblick über die relativen Fasergrößenverhältnisse (Typ I-Faser : Typ II-Faser) läßt sich durch die Bildung eines Quotienten der jeweiligen Mittelwerte gewinnen. Im Normalfall ist die Fläche der Typ II-Faser mehr oder weniger deutlich (Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Biopsiestelle, Konstitution und Trainingszustand) größer als die der Typ I-Faser. Bei unseren 30 Polymyositisfällen im Erwachsenenalter jedoch zeigt sich, daß in 22 Fällen (ca. 73 %) die mittlere Muskelfaserfläche der Typ I-Faser größer ist als die der Typ II-Faser, teilweise um mehr als das zweifache, wobei sich die akuten Fälle fast ausschließlich in dieser Gruppe befinden.

Untersucht man die 7 Fälle mit einem normalen Verhältnis von mittlerer Typ I-Faserfläche zu Typ II-Faserfläche, so stellt sich heraus, daß es sich überwiegend um chronische Fälle handelt, bei denen sowohl Typ I-Faser als auch Typ II-Faser atrophiert bzw. kompensatorisch hypertrophiert sind. Der eine Fall mit einem wesentlich kleineren Verhältnis der Muskelfaserflächen als normal scheint eine überschießende kompensatorische Hypertrophie im Typ II-Faserbereich bei vorwiegender Atrophie im Typ I-Bereich auszudrücken.

Aufgrund der absoluten Werte für die Muskelfaserflächen der Typ I- und Typ II-Fasern und der relativen Fasergrößenverhältnisse zwischen Typ I- und Typ II-Fasern lassen sich folgende theoretische Überlegungen bezüglich Atrophie und Hypertrophie bei akuten und chronischen Polymyositiden anstellen:

Zu Beginn des akuten Stadiums wird zuerst die Typ II-Faser von einer Atrophie betroffen, während die Typ I-Faser noch weitgehend normal ist. Im weiteren Verlauf greift die Atrophie auch auf die Typ I-Faser über, wobei festzustellen ist, daß Typ II-Faser in der Regel deutlicher geschädigt ist als Typ I-Faser. Hypertrophie ist im akuten Stadium nicht anzutreffen. Nach dem Übergang zu einem chronischen Verlauf findet man eine ausgeprägte Atrophie im Bereich beider Fasertypen vor, eine stärkere Bevorzugung der Typ II-Faser ist jedoch immer noch auffallend. Im chronischen Stadium ist eine kompensatorische Hypertrophie sowohl im Typ I- als auch im Typ II-Faserbereich durchaus nicht außergewöhnlich.

3. Korrelation Klinik - Morphologie

Die vergleichende Gegenüberstellung der drei verschiedenen morphologischen Untergruppen (Polymyositis vom perifaszikulären Typ, Polymyositis vom diffusen Typ

und nekrotisierende Myopathie) mit den klinischen Daten trägt nicht wesentlich zur Diskussion bei.

Was aber die morphologische Unterscheidung in akute und chronische Polymyositiden betrifft, so lassen sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der Klinik herausarbeiten. Akute Polymyositiden präsentieren sich wesentlich symptomreicher. Neben der Muskelschwäche (95 %) als Kardinalsymptom tritt als zweithäufigstes Symptom der Muskelschmerz (63 %) in den Vordergrund, während Muskelatrophie nur in ca. 40 % der Fälle angetroffen wird. Häufig wird das klinische Bild durch eine bulbäre Symptomatik (52 %) oder Gelenkbeteiligung (37 %) dramatisiert.

Bei chronischen Polymyositiden hingegen imponiert neben der Muskelschwäche (92 %) die Muskelatrophie (92 %), während der Muskelschmerz mit 50 % etwas in den Hintergrund tritt. Schluckstörung (25 %) oder Gelenkbeteiligung (8 %) sind wesentlich seltener als bei den akuten Formen anzutreffen.

Bei den akuten Polymyositiden sind deutlich höhere CK-Werte als bei den chronischen Formen zu beobachten. Greift man einmal jene 6 Fälle heraus, von denen aufgrund des noch im Normalbereich liegenden Muskelfaserquerschnitts der Typ I-Faser angenommen werden kann, daß es sich um ein hochakutes Initialstadium handelt, so stellt man fest, daß 5 davon einen CK-Wert größer als 1.000 aufweisen. Fälle mit ausgeprägter Atrophie und kompensatorischer Hypertrophie - also chronische Stadien repräsentierend - hingegen weisen in der Regel deutlich niedrigere Werte auf (kleiner als 200).

Auch in der therapeutischen Ansprechbarkeit zeigen akute und chronische Polymyositiden deutliche Unterschiede. Während bei den akuten Fällen in mehr als 75 %

eine Remission zu verzeichnen war, nahmen die chronischen Fälle zu 60 % einen stationären oder progredienten Verlauf. Betrachten wir wieder jene 6 Fälle, die für ein hochakutes Initialstadium sprechen, so fällt auf, daß sie durchweg mit einer deutlichen bzw. mäßigen Remission auf therapeutische Maßnahmen reagieren. Analysiert man hingegen jene Fälle, die einen progredienten Verlauf nehmen, so findet man in 5 von 6 Fällen eine ausgeprägte Atrophie kombiniert mit kompensatorischer Hypertrophie im Bereich beider Fasertypen.

4. Stellenwert der Muskelbiopsie bei Diagnose und Differentialdiagnose der Polymyositis

Der Muskelbiopsie kommt bei der Diagnose der Poly- bzw. Dermatomyositis eine herausragende Bedeutung zu. Eine Diagnosesicherung kann nur durch sie erfolgen. Jedoch ist zu bedenken, daß dies nicht in allen Fällen zweifelsfrei gelingt. Während andere Untersucher (15, 7) die Zahl falsch negativer myopathologischer Befunde mit ca. 30 - 35 % angeben, liegt sie in unserem Untersuchungsgut knapp unter 20 %. Sorgfältige Auswahl der Biopsiestelle und Entnahme der Gewebeprobe vor Einleitung einer Glukokortikoidtherapie, sowie die Heranziehung ergänzender Untersuchungstechniken der Enzymhistochemie und Elektronenmikroskopie können dazu beitragen, die Zahl falsch negativer Befunde möglichst gering zu halten. Barwick und Walton (4) weisen darauf hin, daß sich bei wiederholter Biopsie die Zahl positiver Biopsieergebnisse erhöht.

Die akuten Polymyositiden mit Infiltration vor allem im perimysialen bzw. perivaskulären Bereich werfen in aller Regel keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten auf. Schwierigkeiten rein histologisch in der Abgrenzung von einer toxischen Rhabdomyolyse er-

geben sich bei den akuten nekrotisierenden Myopathien. Je chronischer die Verlaufsformen sind, desto mehr treten die entzündlichen Infiltrate in den Hintergrund, und die Abgrenzung von den degenerativen Myopathien gestaltet sich immer schwieriger. In diesem differentialdiagnostischen Dilemma kann das histochemisch besonders gut faßbare Gewebsmuster einer perifaszikulären Atrophie wertvolle diagnostische Hilfe geben. Verschiedene Autoren (26, 44) sind der einhelligen Ansicht, daß die perifaszikuläre Atrophie einen charakteristischen Befund der Poly- und Dermatomyositis darstellt und auch ohne das Vorhandensein von entzündlichen Infiltraten die morphologische Verdachtsdiagnose einer Polymyositis rechtfertigt. Baumli und Mumenthaler (5) führten den Perifaszikulären Atrophie Faktor (PAF) ein und wiesen anhand einer quantitativen Analyse bei 19 Poly- bzw. Dermatomyositisfällen eine perifaszikuläre Atrophie nach, die lichtmikroskopisch bei ausschließlicher Betrachtung bei weitem nicht in allen Fällen zu beobachten war.

Histometrisch besteht zwischen den Polymyositiden und den degenerativen Myopathien ein differentes Größenverhalten vor allem im Typ II-Faserbereich, was ebenfalls differentialdiagnostisch hilfreich sein kann. Während bei den degenerativen Myopathien die Typ II-Faser vorwiegend im hypertrophen Bereich liegt, ist sie bei den Polymyositiden eher kleiner als die Typ I-Faser, die Extremform stellt eine selektive Typ II-Atrophie dar.

Auf der Suche nach weiterführenden Techniken in der morphologischen Differentialdiagnose haben sich neben den metrischen und enzymhistochemischen Verfahren vor allem elektronenmikroskopische Befunde als hilfreich erwiesen. Bei der Polymyositis findet man fast regelmäßig vorwiegend in Gefäßendothelien, seltener auch

in Bindegewebszellen, lichtmikroskopisch nicht sichtbare wurmförmige tubuläre Einschlüsse, deren pathophysiologische Bedeutung noch nicht geklärt ist. Sie sind jedoch mit Sicherheit nicht, wie manche glauben, als Artefakte anzusehen und stellen eine Strukturbesonderheit dar, welche bei den differentialdiagnostisch abzugrenzenden degenerativen Myopathien bzw. Rhabdomyolysen nicht erhoben werden kann.

Ziel aller diagnostischer Bemühungen muß es sein, die Zahl jener chronischen Polymyositiden, welche unter der Fehldiagnose "Progressive Muskeldystrophie" einem therapeutischen Nihilismus zum Opfer fallen, möglichst gering zu halten. Im Zweifelsfall sollte man lieber einmal zu oft als einmal zu wenig den Versuch einer Kortikosteroidtherapie wagen.

VII. Zusammenfassung

38 Polymyositiden, die histologisch, enzymhistochemisch und morphometrisch untersucht wurden, bilden die Grundlage vorliegender Arbeit. Zusätzlich wurden aus den Krankenunterlagen nach einem standardisierten Fragebogen klinische Daten gesammelt und der Versuch unternommen, klinische und morphologische Gegebenheiten miteinander zu korrelieren.

Nach klinischen Gesichtspunkten werden die Polymyositiden in 4 Gruppen eingeteilt:

1. reine "idiopathische" Polymyositis
2. Dermatomyositis
3. Poly- bzw. Dermatomyositis + andere Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen
4. Poly- bzw. Dermatomyositis + Malignom im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms.

Es finden sich einige deutliche Unterschiede zwischen kindlichen Verlaufsformen und der Polymyositis des Erwachsenenalters. Während für die kindliche Form eine Immunkomplex-Vaskulopathie mit Alteration der muskulären Mikrozirkulation angenommen wird, beruht die Polymyositis des Erwachsenenalters wahrscheinlich auf einer zellulären Autoimmunreaktion. Was die Klinik betrifft, so gehören bis auf eine einzige Ausnahme alle kindlichen Fälle zur Gruppe der Dermatomyositiden, die klinische Symptomatik ist stärker ausgeprägt und die therapeutischen Maßnahmen zeigen sich erfolgreicher als bei den Poly- bzw. Dermatomyositiden des Erwachsenenalters.

Unterschiede existieren zwischen den klinischen Gruppen der reinen Polymyositiden und Dermatomyositiden. Fast alle kindlichen Fälle gehören zur Gruppe der Dermatomyositiden, auch ist das weibliche Geschlecht dort relativ

stärker vertreten als das männliche. Die Dermatomyositis verläuft im Vergleich zur reinen Polymyositis symptomreicher und spricht besser auf Therapiemaßnahmen an.

Nach morphologischen Gesichtspunkten lassen sich die Polymyositiden in drei Gruppen einteilen:

- a) in akute, bzw. chronische Polymyositiden vom perifaszikulären Typ
- b) in akute, bzw. chronische diffuse Polymyositiden
- c) in akute, bzw. chronische Verlaufsformen sog. nekrotisierender Myopathien.

Entzündliche Infiltrate finden wir in unserem Untersuchungsgut in 84 % aller Fälle. Fasernekrosen sind zu 87 % und eine perifaszikuläre Atrophie zu 40 % nachweisbar.

Nach der histometrischen Analyse läßt sich feststellen, daß bei der Polymyositis beide Fasertypen von einer Atrophie betroffen werden, Typ II-Faser (93 %) jedoch zuerst und in stärkerem Maße als Typ I-Faser (77 %). Eine selektive Typ II-Atrophie finden wir in 5 Fällen als Ausdruck eines hochakuten Initialstadiums. Hypertrophie Fasern sind nur bei chronischen Verläufen und dann im Bereich beider Fasertypen anzutreffen.

Die rein morphologische Unterscheidung in akute bzw. chronische Polymyositiden korreliert mit unterschiedlichen klinischen Gegebenheiten. Die Muskelschwäche stellt sowohl bei den akuten (95 %) als auch bei den chronischen (92 %) Krankheitsbildern ein Leitsymptom dar. Während die Muskelatrophie bei den chronischen Stadien (92 %) ebenfalls deutlich im Vordergrund steht, tritt sie bei den akuten Stadien (42 %) eher etwas zurück. Muskelschmerzen sind bei akuten Fällen (63 %) häufiger zu beobachten als bei chronischen (50 %).

Wir finden bei den akuten Polymyositiden deutlich höhere CK-Werte. Klinisch verlaufen sie dramatischer und symptomreicher, lassen sich jedoch deutlich besser therapeutisch angehen als die chronischen Fälle.

Neben dem klinischen Bild liefern erhöhte CK-Werte (86 %) und elektromyographische Befunde (100 %) wertvolle diagnostische Hinweise. Die herausragende Bedeutung bei der Diagnose der Polymyositis kommt jedoch der Muskelbiopsie zu, wenn auch eine Diagnosesicherung nicht in jedem Fall gelingt. Die Zahl falsch negativer myopathologischer Befunde liegt in unserem Untersuchungsgut knapp unter 20 %. Akute Polymyositiden werfen in der Regel keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten auf, bei den chronischen Formen jedoch stellt sich die Abgrenzung gerade zu den degenerativen Myopathien zuweilen als recht problematisch dar. Differentialdiagnostisch hilfreich kann hierbei vor allem das mit histochemischen Methoden besonders gut faßbare Gewebsmuster der perifaszikulären Atrophie (40 % im eigenen Untersuchungsgut) sein, das als pathognomonisch für die Polymyositis gilt. Histometrisch besteht zwischen den beiden Krankheitsgruppen ein unterschiedliches Größenverhalten vor allem im Bereich der Typ II-Faser, die bei den degenerativen Myopathien hauptsächlich im hypertrophischen Bereich liegt, während sie bei den Polymyositiden überwiegend (73 % im eigenen Untersuchungsgut) kleiner ist als die Typ I-Faser.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Banker, B.Q., Victor, M.:
Dermatomyositis (systemic angiopathy of childhood). Medicine 45: 261 (1966)
2. Banker, B.Q.:
Dermatomyositis of childhood: Ultrastructural alterations of muscle and intramuscular blood vessels.
J. Neuropathol. Exp.Neurol. 33, 47 - 75, (1975)
3. Barnes, B.E., Mawr, B.: Dermatomyositis and Malignancy.
Annals of Internat. Medicine 84: 68-76 (1976)
4. Barwick, D.D., Walton j. N. (1963):
Polymyositis. Am. J. Med., 35, 646-659
5. Baumli, H.P., Mumenthaler, M.:
The perifascicular atrophy factor.
An aid in the histological diagnosis of polymyositis.
J. Neurol. 214, 129 (1977)
6. Behan, W., Behan, P.O.:
Complement abnormalities in Polymyositis.
J. Neurol Sci. 34, 241-246 (1977)
7. Bohan, A., Peter, J.B., Bowman, R.L., Pearson, C.M.:
A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis.
Medicine 56, 255-286 (1977)
8. Brooke, M.H.:
The Pathologic Interpretation of Muscle Histochemistry.
In: The Striated Muscle, herausgeg. von C.M. Pearson, F.M. Mostofi, Williams and Wilkins, Baltimore (1973)
9. Bundschu H.D., Suchenwirth, R.:
Primäre und sekundäre Myopathien aus enzym-histologischer Sicht.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 41 (1973), 419-449
10. Carpenter, S., Karpatti, G. and Eisen, A.:
A morphologic study of muscle in polymyositis: clues to pathogenesis of different types. Proceedings of the Third International Congress on Muscle Diseases, Newcastle upon Tyne. Excerpta Medica, Amsterdam (1974)

11. Carpenter, S., Karpati, G., Rothman, S., Watters, G. (1976)
The childhood type of dermatomyositis.
Neurology (Minneap.) 26: 952-962
12. Carrol, J., Brown, W., Brooke, M.H. (1976)
Inflammatory myopathy, IgA deficiency and intestinal malabsorption.
J. Pediatr. 89 No. 2: 216-219
13. Currie, S., Saunders, M., Knowles, M.:
Immunological aspects of polymyositis: the in vitro activity of lymphocytes on incubation with muscle antigen and with muscle cultures.
Q.J. med. 40, 63-84 (1971)
14. Dawkins, R., Mastaglia, F.:
Cell-mediated cytotoxicity to muscle in polymyositis.
N. Engl. J. Med. 288, 434-438 (1973)
15. DeVere, R., Bradley, W.G.:
Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality.
Brain 98, 637-666 (1975)
16. Dubowitz, V., Brooke, M.H.:
Muscle biopsy: A modern approach. Major problems in neurology.
Vol. II Saunders, London-Philadelphia-Toronto (1973)
17. Engel, W.K., Cunningham, G.C.:
Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for freshfrozen biopsy sections.
Neurology (Minneap.) 13, 919-923 (1963)
18. Erbslöh, F.:
Die entzündlichen Erkrankungen der Skelettmuskulatur. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin (1965)
19. Erbslöh, F., Dietel, W.:
Die Bedeutung der Muskelbiopsie bei den sog. Kollagenosen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65, 371 (1959)
20. Erbslöh, F., Ziegler, W.J.:
Morphometry: Importance and Reliability with Relation to Clinical Aspects of Neuromuscular Diseases. In: Studies on Neuromuscular Diseases, ed. K. Kunze, E. Desmedt, Karger, Basel (1975)

21. Gömöri, G.:
Silver impregnation of retikulum in paraffin sections.
Amer. J. path. 13, 993-1002 (1937)
22. Hirsch, V.T., Boellard, J.W.:
Methacrylsäureester als Einbettungsmittel in der Histologie.
Z. wiss. Mikroskop 64, 1 (1959)
23. Hotchkiss, R.D.A.:
A microchemical reaction resulting in the staining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations.
Arch. Bioch. 16, 131-141 (1948)
24. Hudgson und Walton, J.N.:
Polymyositis and other inflammatory myopathies. In: Vinken, P.J. and Bruyn, G.W.: Handbook of Clinical Neurology, Volume 41, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford (1979)
25. Jerusalem, F., Rakusa, M., Angel, A.G., MacDonald, R.D.:
Morphometric Analysis of Skeletal Muscle Capillary Ultrastructure in Inflammatory Myopathies. J. Neurol. Sci. 23, 391-402 (1974)
26. Jerusalem, F., Simona, F. und Fontana, A.:
Myopathologische und immunologische Befunde zur Diagnose und Pathogenese der Polymyositis und Dermatomyositis.
Nervenarzt 51, 255-265 (1980)
27. Jerusalem, F.:
Muskelerkrankungen.
Klinik - Therapie - Pathologie.
Thieme, Stuttgart (1979)
28. Jerusalem, F., Baumgartner, G., Wyler, R. (1972)
Virus-ähnliche Einschlüsse bei chronischen neuromuskulären Prozessen.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 215, 148-166.
29. Kakulas, B.A., Shute, G.H., Leclerc, A.L.F.:
In vitro destruction of human fetal muscle cultures by peripheral blood lymphocytes on incubation with muscle antigen and with muscle cultures.
Q.J. Med. 40, 63-84 (1971)
30. Leddy, J., Griggs, R., Klemperer, M., Frank, M. (1975)
Hereditary Complement (C₂) Deficiency with Dermatomyositis.
Am. J. Med. 58, 83-91

31. Lisson, G., Pongratz, D., Hübner, G., Wallesch, O.:
Klinik und Morphologie der sog. "Einschluß-körpermyositis".
Fortschr. Neurol. Psychiat. 48, 121-127 (1980)
32. Mihas, A., Kirby, J., Kent, S. (1978)
Hepatitis B -Antigen and Polymyositis.
J A M A 239, No. 3, 221-222
33. Nachlas, M.M., Walker, D.G., Seligman, A.M.:
Histochemical method for the demonstration of DPN-diaphorase.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 28 u. 169 (1958)
34. Pachmann, L., Jonasson, O., Cannon, R., Friedman, J.M. (1977)
HLA - B8 in juvenile dermatomyositis.
Lancet 567-568
35. Padykula, H.A., Herman, E.J.:
The specificity of the histochemical method for adenosintriphosphatase.
J. Histochem. Cytochem. 3, 170-175 (1955)
36. Paulson, O., Engel, A., Gomez, M.:
Muscle blood flow in Duchenne type muscular dystrophy, limb-girdle dystrophy, polymyositis, and in normal controls.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 37, 685-690 (1974)
37. Pearse, A.G.E.:
Histochemistry Theoretical and Applied.
Vol. 1 and 2 Churchill Ltd. London (1968/1972)
38. Pearson, C.M., Currie, S.:
Polymyositis and related disorders.
In: J.N. Walton (ed.): Disorders of voluntary muscle.
Churchill - Livingstone, Edinburgh-London (1974)
39. Pongratz, D., Mittelsbach, F., Brück, H.-J.:
Über die Einsatzmöglichkeit des Leitz-Classimat in der Myometrie.
Leitz Mitt.f.Wiss.u.Technik V, 150-152 (1971)
40. Pongratz, D., Schmidt-Achert, M. und Brück, H.-J.:
Anwendung des LEITZ-A.S.M. in der Untersuchung von Muskelbiopsien.
LEITZ-Mitt.Wiss.u.Techn. Bd. VII, Nr. 6, 161-167 (1979)

41. Pongratz, D. and Koppenwallner, Ch.:
Histochemical and myometric investigations of
the morphological differential diagnosis be-
tween polymyositis and dystrophic myopathies.
11th World Congress of Neurology, Amsterdam,
Excerpta Medica, Amsterdam (1977)
42. Pongratz, D.:
Die Klinik entzündlich-rheumatischer Muskeler-
krankungen.
Therapiewoche 29, 6015-6032 (1979)
43. Pongratz, D.:
Klinische Bedeutung einer morphologischen Un-
terteilung der Polymyositis in verschiedene
Formen.
Verh.Dtsch.Ges.Rheumatol. 6, 383-386 (1980)
44. Pongratz, D., Hübner, G.:
Fortschritte in der Untersuchung von Muskel-
biopsien.
Bayer. Ärzteblatt 10, 924-932 (1980)
45. Pongratz, D.:
Polymyositis
Int. Welt 5, 322-327 (1982)
46. Pongratz, D.:
Myositiden. In: Therapie-Handbuch, F. Krück, W.
Kaufmann, H. Bunte, E. Gladtko, R. Tölle (Hrsg.)
Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore
(1983)
47. Pongratz, D.:
Entzündliche Muskelerkrankungen.
Handbuch der Inneren Medizin VI - 2:
Rheumatologie
48. Rowland, L.P., Clark, Ch., Olarte, M.:
Therapy for dermatomyositis and polymyositis.
In: Griggs, R.C., Moxley, R.T. (eds.):
Advances in neurology, Vol. 17, Raven Press,
New York (1977)
49. Schmidt-Achert, K.M.:
Differentialdiagnose neurogener Muskelatrophien.
Ergebnisse muskelbiopischer Untersuchungen un-
ter Einschluß der Histochemie und Morphometrie.
Inaug. Diss., München (1980)
50. Schultz, D.:
Myasthenie - Myotonie - Myotonische Dystrophie.
Histologische, Enzymhistochemische und Morpho-
metrische Befunde an Muskelbiopsien.
Inaug. Diss., München (1979)

51. Suchenwirth, R., Bundschu, H.:
Enzymhistologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen.
Methoden und Ergebnisse bei Normalpersonen
Klin. Wshr. 48, 1096-1101 (1970)
52. Tosi, C.F., Jerusalem, F.:
Selektive Muskelfasertypomanalien bei neuro-muskulären Erkrankungen.
J. Neurol. 214, 13-34 (1976)
53. Walton, J.N.:
Polymyositis and related disorders.
In: W.A. den Hartog Jager, Bruyn, G.W.,
Heijstee A.P.C. (eds.): Neurology.
Excerpta Medica ICS, Amsterdam - Oxford (1978)
54. Walton, J.N., Adams, R.D.:
Polymyositis.
Churchill-Livingstone, Edinburgh - London (1958)
55. Whitaker, J.N., Engel, W.K.:
Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy.
N.Engl. J. Med. 286, 333-338 (1972)
56. Winkelmann, R.K., Mulder, D.W., Lambert, E.H.,
Howard, F.M. und Diessner, G.R.:
Course of dermatomyositis - polymyositis:
Comparison of untreated and cortisone-treated patients.
Mayo Clin. Proc. 43, 545-556 (1968)

Herrn Prof. Dr. D. Pongratz danke ich für das Thema dieser Arbeit, insbesondere jedoch für die in jeder Hinsicht großzügige Unterstützung bei der Durchführung.

Lebenslauf

Geboren: 14. Mai 1954 in Dillingen an der Donau

Eltern: Rupprecht Sattler und Berta Sattler,
geb. Rabini

Schulen: 1960 - 1965 Volksschule Dillingen
1965 - 1974 Johann Michael Sailer Gymnasium
Dillingen
Abitur 1974

Studium: 1974 - 1982 Humanmedizin an der Ludwig
Maximilians-Universität München
3. Teil der ärztlichen Prüfung: 28.10.1982
Erteilung der Approbation als Arzt:
3.11.1982

Grundwehrdienst: 1. Januar 1983 bis 31. März 1984
als Sanitätsoffizier beim JaboG 32
in Lagerlechfeld

Berufstätigkeit: Seit Oktober 1984 sportmedizinische
Betreuung verschiedener Spitzensportler
im Leistungsbereich Tennis

